



Università degli Studi di Cagliari

## **DOTTORATO DI RICERCA**

Scuola di Dottorato in Neuroscienze

Ciclo **XXVII**

**Effetti del Metilfenidato sulla crescita in bambini e adolescenti ADHD.  
Revisione sistematica e monitoraggio prospettico a lungo termine dei  
parametri auxologici: analisi preliminari dei risultati dello studio europeo  
di farmacovigilanza ADDUCE**

BIO/14-FARMACOLOGIA  
MED/39- NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Presentata da:	Sara Carucci
Coordinatore Dottorato	Prof. Walter Fratta
Tutor	Prof. Alessandro Zuddas

Esame finale anno accademico 2014 – 2015

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
1.1	<b>Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività.....</b>	<b>4</b>
1.1.1	Definizione e criteri diagnostici .....	5
1.1.2	Epidemiologia .....	7
1.1.3	Eziopatogenesi.....	8
1.1.4	Neuroanatomia strutturale e funzionale .....	11
1.1.5	Modelli neuropsicologici .....	13
1.1.6	Comorbidità .....	16
1.1.7	Diagnosi differenziale.....	18
1.1.8	Decorso e prognosi .....	19
1.1.9	Principi generali per la diagnosi .....	20
1.2	<b>Interventi terapeutici .....</b>	<b>21</b>
1.2.1	Interventi non farmacologici .....	22
1.2.2	Terapia farmacologica .....	23
1.3	<b>Farmaci psicostimolanti .....</b>	<b>24</b>
1.3.1	Il Metilfenidato .....	24
1.3.2	Altri farmaci psicostimolanti .....	30
1.4	<b>Farmaci non stimolanti .....</b>	<b>32</b>
1.5	<b>Altri farmaci.....</b>	<b>33</b>
1.6	<b>Metilfenidato: sicurezza e tollerabilità .....</b>	<b>34</b>
1.6.1	Eventi cardiovascolari .....	35
1.6.2	Ideazione suicidaria.....	36
1.6.3	Disturbi del sonno .....	37
1.6.4	Tic.....	38
1.6.5	Abuso di sostanze.....	39
1.6.6	Epilessia e convulsioni .....	40
1.6.7	Sintomi psicotici.....	40
1.7	<b>Metilfenidato: Effetti sulla crescita e sulla maturazione puberale. Potenziali meccanismi implicati .....</b>	<b>41</b>
1.7.1	MPH e ormone della crescita (GH).....	41
1.7.2	MPH e Prolattina (PRL).....	44
1.8	<b>Il Progetto ADDUCE .....</b>	<b>45</b>
<b>2</b>	<b>REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI .....</b>	<b>48</b>
2.1	<b>Obiettivi.....</b>	<b>48</b>
2.2	<b>Metodi .....</b>	<b>49</b>
2.2.1	Tipo di Partecipanti .....	49
2.2.2	Tipo di studi .....	49
2.2.3	Misure di <i>outcome</i> .....	50
2.2.4	Strategia di ricerca .....	50
2.2.5	Estrazione dei dati .....	51
2.2.6	Analisi dei dati .....	51
2.2.7	Risultati della ricerca .....	52
2.3	<b>RISULTATI .....</b>	<b>53</b>
2.3.1	Analisi Qualitativa degli studi inclusi.....	58

2.3.2	Analisi Quantitativa degli studi inclusi nella revisione .....	63
2.4	Sintesi dei risultati della meta-analisi .....	64
<b>3</b>	<b>STUDIO PROSPETTICO ADDUCE .....</b>	<b>65</b>
3.1	Scopo dello studio .....	65
3.2	Metodi .....	66
3.2.1	Pazienti e Metodi .....	66
3.2.2	Arruolamento .....	67
3.2.3	Protocollo clinico e di monitoraggio auxologico .....	69
3.2.4	Follow up .....	74
3.2.5	Outcome .....	75
3.2.6	Metodologia Statistica .....	76
3.3	RISULTATI .....	77
3.4	Sintesi dei risultati .....	85
<b>4</b>	<b>STUDIO DELL' ETA' OSSEA .....</b>	<b>86</b>
4.1	Scopo dello studio .....	86
4.2	Metodi .....	86
4.2.1	Pazienti .....	86
4.2.2	Arruolamento .....	87
4.2.3	Protocollo clinico e di monitoraggio auxologico .....	88
4.2.4	Outcome .....	90
4.2.5	Metodologia Statistica .....	91
4.3	RISULTATI .....	92
4.4	Sintesi dei risultati .....	96
<b>5</b>	<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>97</b>
5.1	Discussione .....	97
5.2	Limiti dello studio .....	108
5.3	Conclusioni e implicazioni cliniche .....	109
<b>6</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>Tabelle e grafici .....</b>	<b>139</b>

# 1 INTRODUZIONE

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività rappresenta una delle patologie neuropsichiatriche più frequenti nell'età evolutiva e si caratterizza per inappropriati sintomi di inattenzione, iperattività motoria e impulsività che determinano una significativa compromissione globale, familiare e sociale dell'individuo.

Gli interventi per l'ADHD includono trattamenti psicoeducativi, comportamentali e farmacologici e il Metilfenidato rappresenta il trattamento di prima scelta in Europa all'interno di programmi multimodali nei bambini dai 6 anni di età.

Nonostante la sua comprovata efficacia, nel 2007 la Commissione Europea ha richiesto alla Commissione per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) maggiori informazioni sulla sicurezza del Metilfenidato.

A Gennaio 2009 il CHMP ha concluso che i benefici legati all'assunzione di tale farmaco sono superiori ai rischi, ma sono stati richiesti più dati per definire gli esiti di una terapia a lungo termine (> 1-5 anni). Per tale ragione, nell'ambito del 7° Programma Quadro, *l'European Child and Adolescent Psychopharmacology Network* (ECAPN) ha proposto una serie di studi multicentrici di farmacovigilanza con l'obiettivo di valutare gli eventi avversi a lungo termine (neurologici, psichiatrici, cardiovascolari, sull'accrescimento) del metilfenidato. Tali studi costituiscono il progetto ADDUCE (ADHD DRUGS USE CHRONIC EFFECTS).

Ai fini del presente lavoro è stata posta particolare attenzione agli effetti del Metilfenidato nel lungo termine sullo sviluppo, inclusa la crescita e la maturazione puberale.

## 1.1 Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività, meglio noto con l'acronimo inglese ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), si caratterizza per la presenza di severi e persistenti sintomi di inattenzione, iperattività e/o impulsività che determinano una sostanziale compromissione del funzionamento globale del bambino, predisponendolo ad altra patologia psichiatrica e/o disagio sociale nelle successive età della vita.

I nuclei psicopatologici che lo contraddistinguono, l'inattenzione e l'iperattività/impulsività, possono manifestarsi clinicamente in maniera differente a seconda dell'età del soggetto (pre-scolare, scolare, adolescenziale, adulta).

*L'inattenzione* (o facile distraibilità) si caratterizza per la compromissione dell'attenzione focale, di quella sostenuta e dell'auto-organizzazione.

Per attenzione focale si intende la capacità di prestare attenzione su uno stimolo o sullo svolgimento di un determinato compito, trascurando qualsiasi elemento irrilevante per lo stesso.

Per attenzione sostenuta si intende la capacità di mantenere nel tempo l'attenzione nello svolgere una determinata attività, come un compito o un gioco, in quanto ogni stimolo esterno può essere fonte di distrazione. La "riserva attentiva" può comunque variare a seconda delle situazioni e della "valenza" dello stimolo: in un bambino una "riserva attentiva" di 10 minuti può diventare significativamente maggiore per attività ritenute interessanti o motivanti (ad esempio i videogiochi, soprattutto se lo stimolo è presentato in modo discontinuo).

Il deficit dell'auto-organizzazione si evidenzia invece con l'alta tendenza nel perdere gli oggetti quotidiani, con il dimenticarsi delle attività, con la difficoltà nell'eseguire semplici istruzioni.

In età prescolare, quando lo sforzo cognitivo richiesto al bambino è minimo, il deficit attentivo può anche non essere evidente, ma in età scolare e, soprattutto nell'adolescenza, esso si manifesta come eccessiva distraibilità, smemoratezza, disorganizzazione del lavoro e incapacità dello svolgere incarichi. Con l'ingresso in età adulta, l'inattenzione diventa spesso l'aspetto più saliente dell'ADHD (Kessler et al., 2006) e si manifesta principalmente come difficoltà lavorativa (es.: rispettare appuntamenti, scadenze o focalizzarsi su una singola attività) e di organizzazione delle proprie *routine* quotidiane.

*L'iperattività* si manifesta clinicamente come incapacità del soggetto di stare fermo o di svolgere un'azione tranquilla, e nel parlare eccessivamente. A ciò si accompagna una sensazione soggettiva di instabilità interiore e di tensione che diventa più evidente durante l'adolescenza, con il concomitante ridursi dell'iperattività motoria.

*Per impulsività* si intende l'incapacità di auto controllare le proprie risposte agli stimoli esterni e interni, così come l'incapacità di regolare le proprie emozioni. In molti casi è l'aspetto che crea maggiori problemi al paziente e alle persone che gli stanno intorno perché i soggetti impulsivi agiscono senza valutare le conseguenze delle proprie azioni, talora procurando danni fisici a se stessi e ad altri.

In età prescolare, il bambino impulsivo tende a non ascoltare e sembra non avere senso del pericolo; successivamente non rispetta il proprio turno nelle attività quotidiane o nei giochi, è irruento nei confronti degli altri bambini, infrange le regole, risponde senza riflettere, e frequentemente va incontro a danni fisici.

In adolescenza, il paziente mostra scarso autocontrollo, cimentandosi in attività pericolose senza pensare alle eventuali conseguenze. L'impulsività si protrae nel tempo, manifestandosi, in età adulta, con impazienza, avventatezza nel prendere decisioni, mancanza di *savoir faire* sociale, difficoltà a costruire solide relazioni sentimentali e maggior rischio di incidenti stradali.

L'inattenzione, l'iperattività e l'impulsività possono far parte del normale temperamento dei bambini vivaci, ciò che distingue il bambino con ADHD è la presenza costante di tali sintomi in differenti contesti di vita (scuola, casa, famiglia, sport) ad un livello tale compromettere la propria funzionalità globale, rendendolo incapace di pianificare e portare a termine azioni anche semplici e di autoregolarsi a seconda del contesto ambientale, con conseguenti continue critiche e isolamento da parte dei degli adulti e dei pari.

### **1.1.1 Definizione e criteri diagnostici**

Per formulare la diagnosi di Deficit di Attenzione e Iperattività vengono in genere utilizzati due sistemi di classificazione diagnostica: il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- 5)* pubblicato o dall'Associazione degli Psichiatri Americani (APA 2013) e l'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 1992).

Secondo il DSM-5, l'ADHD è parte della classe dei Disturbi del Neurosviluppo, insieme alla Disabilità intellettiva, ai Disturbi della comunicazione, ai Disturbo dello spettro dell'autismo, ai Disturbi specifici dell'apprendimento e ai Disturbi del movimento.

Il manuale indica 18 items (sintomi) riconducibili essenzialmente a due dimensioni: l'Inattenzione e l'Iperattività-Impulsività.

Per porre diagnosi di ADHD:

**A:** E' necessaria la presenza di sei o più sintomi di Inattenzione o Impulsività/Iperattività presenti da almeno sei mesi e di un'entità tale da essere disadattativi e contrastare il normale sviluppo (dai 17 anni sono sufficienti 5 sintomi).

**B:** L'età d'esordio di questi dev'essere prima dei 12 anni di età.

**C:** I sintomi devono essere presenti in almeno due contesti (scuola, casa, gioco ecc).

**D:** Vi dev'essere una compromissione significativa del funzionamento globale nei vari contesti (sociale, scolastico, occupazionale, etc).

**E:** I sintomi non devono manifestarsi nel corso di altre patologie psichiatriche e non devono essere attribuiti ad altri disturbi.

Il DSM 5 identifica inoltre una serie di "specificatori" di presentazione clinica, severità (lieve, moderata, grave) e decorso ("in parziale remissione"). Le tre presentazioni cliniche descritte sono:

1) Prevalentemente iperattiva (ADHD-H) in cui sono presenti 6 sintomi di iperattività/impulsività e 5 o meno di inattenzione.

2) Prevalentemente inattentiva (ADHD-I) in cui sono presenti 6 sintomi di inattenzione e 5 o meno di iperattività/impulsività.

3) Combinata (ADHD-C) in cui sono presenti almeno 6 di inattenzione e altrettanti di iperattività/impulsività.

I criteri diagnostici della decima revisione dell'*International Statistical Classification of Disease* (ICD-10) (WHO, 1992) definiscono invece il Disturbo Ipercinetico (HKD); tale disturbo rappresenta un'entità nosologica differente e più "ristretta" rispetto all'ADHD del DSM-5.

Esso non distingue le diverse manifestazioni e per formulare la diagnosi di Disturbo Ipercinetico occorrono almeno 6 sintomi di inattenzione, 3 o più sintomi di iperattività e 1 o più sintomi di impulsività richiedendo, quindi, la presenza di tutti i nuclei sintomatologici del disturbo in contemporanea.

In accordo alle Linee Guida Europee è raccomandabile l'utilizzo di entrambi i sistemi di classificazione dei sintomi nella valutazione di ogni bambino; dopo aver definito la diagnosi di ADHD secondo i criteri del DSM è possibile ridefinire la diagnosi con i criteri dell'ICD 10 in un

sottogruppo (circa il 25% dei soggetti con ADHD) che presenta una forma particolarmente severa in cui la terapia farmacologica è in genere una componente indispensabile dell'intervento terapeutico (Taylor et al., 2004).

### **1.1.2 Epidemiologia**

La prevalenza dell'ADHD varia sensibilmente a seconda della nazione di provenienza e ciò è probabilmente attribuibile alle differenze tra le fonti utilizzate per raccogliere informazioni diagnostiche (insegnanti, genitori, etc), ai diversi metodi di campionatura e ai criteri diagnostici utilizzati.

Una meta-analisi su oltre 100 studi condotti nei diversi continenti ha stimato la prevalenza dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti intorno al 3.4% (95% CI 2.6 –4.5; Polanczyk et al., 2015); il disturbo ipercinetico secondo i criteri del ICD10 mostra invece una prevalenza intorno all'1.4% (Meltzer et al., 2003). La prevalenza risulta stabile in tutti decenni considerati, e correggendo per i più comuni fattori metodologici quali la fonte delle informazioni, i criteri diagnostici utilizzati e l'inclusione di un requisito per danno funzionale così come i sintomi per la diagnosi, è stato dimostrato che la prevalenza di ADHD in realtà non differisce significativamente tra i vari continenti (Polanczyk et al., 2014).

Le modifiche dei criteri diagnostici presenti nel DSM-5 (aumento del criterio di età di esordio da 7 a 12 anni di età; diminuzione della soglia di sintomi per i pazienti di età superiore ai 17 anni da 6 a 5 sintomi e la possibilità di diagnosticare l'ADHD in presenza di un disturbo dello spettro autistico) non ha modificato in maniera significativa la prevalenza del disturbo (Polanczyk et al., 2010; Matte et al., 2015). Nei bambini e negli adolescenti, l'ADHD è più frequente nei maschi con rapporto 4-1 negli studi clinici e 2,4-1 in quelli di popolazione. Nel genere maschile si riscontra inoltre una maggiore disfunzione correlata ad un più alto rischio di comorbidità con Disturbo di Condotta e dell'Apprendimento e una prevalenza dei sintomi di iperattività rispetto a quelli di inattenzione (Ramtekkar et al., 2010; Willcutt et al., 2012). In età adulta, questa differenza di genere tende a scomparire.

Per quanto riguarda le diverse fasce d'età, la prevalenza maggiore si riscontra in età prescolare (10,5%) e scolare (11,4%), mentre si osserva un decremento durante l'adolescenza (8%) e l'età adulta (5%; Willcutt, 2012).

Gli studi epidemiologici condotti in Italia riportano una percentuale compresa tra l'1.5% e il 7.1% nei bambini in età scolare con un rapporto M/F di 6:1 (Mugnaini et al., 2006; Zuddas et al.,



2006; Bianchini et al., 2013) in linea con le stime nordamericane e nordeuropee. Da uno studio descrittivo del 2006 condotto mediante un questionario per gli insegnanti su 1891 bambini di età compresa tra 6 e 8 anni è emersa una prevalenza intorno al 7.1%, di cui il 10.4% maschi e il 3.8% femmine (Mugnaini et al., 2006). Un altro studio epidemiologico effettuato su un campione di 1575 genitori e 1085 insegnanti di bambini tra 6 e 11 anni, rappresentativo per stratificazione geografica e ambientale della popolazione italiana, ha evidenziato una prevalenza del 2.5% secondo i genitori, dell'8.6% secondo gli insegnanti; tuttavia solo l'1.5% dei bambini del campione risultava abbastanza compromesso da essere riconosciuto come ADHD da entrambe le fonti diagnostiche (Zuddas et al., 2006).

Non si è ancora indagato a sufficienza l'impatto sull'ADHD dei fattori etnici e socio economici; tuttavia, riguardo a questi ultimi, dati recenti suggeriscono che un basso reddito familiare nella prima infanzia sia associato ad un aumento del rischio di sviluppare il disturbo.

### **1.1.3 Eziopatogenesi**

L'ADHD è un disturbo complesso, con un'eziopatogenesi multifattoriale, alla cui base vi è un'interazione gene-ambiente che si esplica durante le fasi precoci dello sviluppo e crea una suscettibilità neurobiologica al disturbo. Il disturbo mostra un pattern di ereditarietà multifattoriale in cui specifici fattori genetici vengono espressi in presenza di fattori ambientali, con specifiche correlazioni gene-ambiente, per cui l'esposizione a un fattore ambientale dipende dall'assetto genico dell'individuo e/o dei genitori (Stergiakouli & Thapar, 2010). Il disturbo appare influenzato sia da fattori genetici stabili che da fattori genetici che si manifestano a diversi stadi dello sviluppo contribuendo alla sua insorgenza, alla sua persistenza o alla sua remissione (Chang et al., 2013).

#### ***Genetica***

L'ADHD è un disturbo ad elevata familiarità. Studi effettuati su gemelli e su soggetti adottati forniscono evidenti prove che i geni giochino un forte ruolo nell'indurre suscettibilità al disturbo, mostrando come l'ADHD sia uno tra i disturbi dirompenti del comportamento dell'età evolutiva con più alta ereditabilità (Thapar et al., 2013). I parenti di primo grado presentano un rischio di sviluppare l'ADHD fino a otto volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale, mentre i fratelli adottivi hanno un rischio minore rispetto ai fratelli biologici (Faraone et al., 2000; Sprich et al., 2000; Stergiakouli & Thapar, 2010). Studi su gemelli ADHD, condotti in diversi paesi, forniscono stime di ereditabilità intorno al 76%, una grandezza simile a quella osservata per schizofrenia e autismo (Thapar et al., 2013). Sebbene l'ADHD sia una diagnosi categoriale,

gli studi sui gemelli mostrano che il disturbo possa essere considerato come l'estremo invalidante di più tratti dimensionali altamente ereditabili (Larsson et al., 2012)

L'architettura genetica dell'ADHD è simile a quella di altri disturbi psichiatrici quali la schizofrenia.

Tale architettura comprende sia varianti geniche comuni (definite come comuni a più del 5% della popolazione e costituite principalmente da polimorfismi a singolo nucleotide "SNPs"), che rare delezioni e duplicazioni (cosiddette varianti del numero di copie "CNV" con frequenza <1%). Tali varianti genomiche non risultano specifiche; si è infatti osservato che le CNVs associate ad ADHD sono anche presenti in associazione a schizofrenia, disturbi dello spettro autistico e disabilità intellettiva (Thapar & Cooper, 2015), sebbene alcune rare CNV possano invece essere associate ad elevato rischio (Hamshere et al., 2013; Williams et al., 2010). L'associazione con varianti comuni è osservabile solo quando migliaia di SNP sono combinati in un composito punteggio di rischio poligenetico.

Nello studio del *Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium* pubblicato nel 2013, sono state esaminate le sovrapposizioni genetiche tra i 5 maggiori disturbi psichiatrici dell'infanzia e dell'età adulta (Disturbo Bipolare, Schizofrenia, Disturbo dello Spettro Autistico, ADHD, Disturbo Depressivo Maggiore). Attraverso un'analisi GWAS sono stati individuati SNPs in quattro loci con significatività statistica, due dei quali localizzati in introni di geni (espressi nel SNC) che codificano per le subunità CACNA1C e CACNB2 dei canali calcio voltaggio dipendenti. Dalle analisi di *pathway* è stato dimostrato che i canali del calcio hanno un ruolo chiave in tutti e cinque i disturbi considerati ed in particolare si è osservato che variazioni nell'attività dei canali del calcio determinino effetti pleiotropici nelle patologie psichiatriche.

Significativi risultati sono emersi da uno studio condotto da Poelmans e coll. nel 2011, il quale ha rivelato che molti dei geni candidati nella patogenesi dell'ADHD codificano per proteine coinvolte nella crescita assonale e che la maggior parte di esse viene modulata dagli psicostimolanti comunemente utilizzati per il trattamento dell'ADHD.

Diverse metanalisi hanno evidenziato significative correlazioni tra lo sviluppo dell'ADHD e i geni coinvolti nella regolazione dei sistemi mono-aminergici (dopamina, noradrenalina e serotonina, neurotrasmettitori coinvolti nel meccanismo d'azione dei farmaci efficaci per il disturbo), in particolare alcuni geni specifici: DRD4, DRD5, DAT, DBH, 5-HTT, HTR1B e SNAP-25 (Faraone et al., 2005; Gizer et al. 2009; Kustanovich et al., 2003): i risultati di tali studi vanno considerati con molta cautela per l'elevato rischio di false positività (Kendler, 2013).

Sebbene la maggior parte dei casi di ADHD presentino un'eziologia multifattoriale, sono note diverse sindromi genetiche rare come la sindrome dell'X fragile, la sclerosi tuberosa, la sindrome da microdelezione 22q11 e la sindrome di Williams che sono caratterizzate da sintomi clinici inquadrabili all'interno del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività. Tali sindromi sono inoltre correlate ad alto rischio di sviluppo di altre patologie psichiatriche, come i disturbi dello spettro autistico (Bastain et al., 2002). Tuttavia non esistono evidenze che giustificino uno screening per tali sindromi genetiche nei pazienti con ADHD in assenza di disabilità intellettiva.

Nonostante le elevate stime di ereditabilità, che comunque non raggiungono il 100%, il contributo di ogni singolo gene appare non superiore al 3-4% della varianza totale del fenotipo ADHD (Taylor & Sonuga-Barke, 2008; Smith et al., 2009), suggerendo che fattori di rischio pre-, peri e postnatali giochino un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'ADHD (Thapar et al., 2013).

### ***Interazione gene-ambiente***

Sulla base di studi sia epidemiologici che caso-controllo una serie di fattori prenatali e perinatali sono stati associati con l'ADHD.

I fattori prenatali riguardano principalmente lo stile di vita materno durante la gravidanza. Per esempio, il consumo di alcol sembrerebbe indurre anomalie cerebrali, soprattutto a carico del cervelletto, e favorirebbe un alto rischio di comportamento dirompente, impulsivo, iperattivo, nonché di patologia psichiatrica (Coffin et al., 2005; D'Onofrio et al., 2007; Sen et al., 2007). Diversi studi hanno inoltre dimostrato come vi sia una correlazione tra Sindrome Feto Alcolica (FAS) e sintomi comuni d'iperattività, comportamento impulsivo dirompente, attenzione ridotta e tempi di reazione più lenti (Burger et al., 2011) in associazione a deficit nelle funzioni esecutive, in particolare nella memoria di lavoro e pianificazione (Kingdon et al., 2015).

Il fumo materno aumenta di 2,7 volte il rischio per ADHD (Milberger et al., 1996), e sembra che abbia una relazione dose dipendente con il grado di iperattività (Kotimaa et al., 2003; Thapar et al., 2003), probabilmente dovuta all'effetto dei recettori nicotinici nel modulare l'attività dopaminergica (Potter et al., 2006; Weiss et al., 2007).

Altri fattori di rischio sono farmaci (paracetamolo), sostanze illecite, esposizione ad inquinanti ambientali (Thapar et al., 2013; Thompson et al., 2014).

Tra i fattori perinatali sono importanti il basso peso alla nascita, la prematurità, l'insorgenza di complicanze durante la gravidanza o al momento del parto (Taylor & Rogers, 2005).

Malnutrizione e dieta deficitaria rientrano tra i fattori di rischio postnatali, in particolare uno squilibrio nell'introito di acidi grassi polinsaturi essenziali (omega-3 e omega-6), carenze di zinco e magnesio (Raz et al., 2009; Juneja et al., 2010). Fattori psicosociali quali deprivazione fisica e cognitiva, bassa estrazione sociale, disgregazione del nucleo familiare o problematiche all'interno dello stesso, sono correlati ad un aumentato rischio di persistenti iperattività, impulsività ed inattenzione. Studi longitudinali e studi su bambini adottati alla nascita suggeriscono come un'interazione negativa madre-figlio possa essere associata ad una comparsa di sintomi di ADHD in età precoce (Lifford et al., 2009; Harold et al., 2013). Relazioni di buona qualità in famiglia e a scuola sono considerate fattori protettivi.

Altri fattori post-natali possono essere: meningiti virali, encefaliti, traumi cerebrali con importante interessamento dei lobi frontali, disfunzioni tiroidee, otite media, tossine, droghe, dieta ipercalorica, in particolare vi sarebbe una correlazione positiva tra sviluppo di ADHD con obesità/sovrappeso e carenza di ferro, espressa in livelli di ferritina sierica, sulla base di un substrato patogenetico di tipo infiammatorio cronico comune (Cortese et al., 2014).

In generale identificare con precisione rischi socio-ambientali è difficile: tali rischi possono derivare ad esempio dalle modifiche ambientali conseguenti al comportamento del bambino o dei genitori. I bambini con ADHD possono infatti indurre stili di genitorialità negativi con un'azione sui geni deputati a modulare negli stessi genitori tale stile parentale. Harold e collaboratori hanno studiato gli effetti dell'ostilità materna su figli adottati alla nascita o nati con fecondazione in vitro e quindi non correlati geneticamente con la madre: il comportamento infantile precoce poteva accentuare l'ostilità materna e, a sua volta, il grado di ostilità materna correlava con la gravità dei sintomi ADHD nel bambino all'età di 5 – 8 anni (Harold, G.T. et al., 2013).

Come per i fattori di rischio genetici, anche i fattori di rischio ambientale non sembrano essere specifici l'ADHD, quanto piuttosto associati a diversi disturbi psichiatrici.

#### **1.1.4 Neuroanatomia strutturale e funzionale**

Dati convergenti da studi di *neuroimaging*, genetica, e neurochimica hanno indicato la disfunzione delle strutture fronto-striatali come principale fattore contribuyente alla fisiopatologia dell'ADHD (Bush et al., 2005). Alcune meta-analisi di MRI strutturale e funzionale hanno infatti supportato alterazioni in un'ampia gamma di regioni cerebrali in pazienti ADHD.

L'ADHD è associato con una minore dimensione dell'encefalo (3-5% in meno rispetto ai controlli), con riduzione della sostanza grigia (Greven et al., 2015): l'entità di tale riduzione di

volume appare correlata con l'intensità dei sintomi dell'ADHD anche nella popolazione generale (Hoogan et al., 2012). Diverse meta-analisi documentano diminuzione di volume di diverse aree cerebrali, con le maggiori riduzioni a carico di *globus pallidus* e *putamen*, caudato e cervelletto (Fordl et al., 2012). Le differenze di volume delle diverse aree studiate sono risultate simili nei due sessi; il caudato risultava significativamente più piccolo nell'infanzia ma tale differenza statistica scompariva in adolescenza, suggerendo una stretta correlazione tra le modificazioni volumetriche e la naturale riduzione dell'iperattività motoria con la crescita, fino a scomparire in adolescenza (Nakao et al., 2011). Uno studio pubblicato nel 2015 mostra inoltre come la riduzione del volume totale della materia grigia e alterati volumi dei gangli basali siano associati ad un aumento del rischio di familiarità per ADHD (Greven et al., 2015).

Una meta-analisi di studi di *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) ha documentato alterazioni diffuse dell'integrità della sostanza bianca, in particolare della corona radiata anteriore destra, del forcipe minore destro, della capsula interna e del cervelletto (van Ewick et al., 2012). L'evidenza delle alterazioni del circuito nigro-striatale è anch'essa ben supportata sia da studi di *imaging* con tensore di diffusione (DTI) sia da studi di risonanza funzionale (fMRI).

Uno studio DTI ha dimostrato la compromissione dei fasci di sostanza bianca che connettono le regioni frontali e striatali (Konrad et al., 2010). Analisi funzionali hanno inoltre dimostrato come le connessioni inter-regionali tra le aree striatali ed altre regioni (frontali, cerebellari e parietali) siano compromesse sia durante la fase di riposo che durante le prove cognitive (Rubia et al., 2009).

Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) sul controllo inibitorio, la memoria di lavoro, e compiti attentivi hanno documentato la ipo-attivazione dei network frontostriatali, fronto-parietale e ventrale dell'attenzione (Cortese et al. 2011). Il network fronto-parietale modula le funzioni esecutive finalizzate al raggiungimento di uno scopo (*goal directed*), mentre il network ventrale dell'attenzione facilita il ri-orientamento attentivo verso stimoli salienti e correlati con il comportamento.

In paradigmi di previsione di una ricompensa la maggior parte degli studi riportano una ipo-attivazione dello striato ventrale nei soggetti con ADHD rispetto ai controlli; in soggetti con ADHD viene anche frequentemente riportata la iper-attivazione delle aree somato-motoria e visiva, che probabilmente cerca di compensare l'alterato funzionamento della corteccia prefrontale e del cingolo anteriore (Fassbender et al. 2006). Studi di *Resting-state* fMRI, evidenziano ridotte o assenti anti-correlazioni tra il *Default Mode Network* (DMN) e il network di controllo cognitivo, minore connettività all'interno dello stesso DMN, e minore connettività tra i *loop* cognitivi e motivazionali dei circuiti fronto-striatali (Posner 2014).

La letteratura scientifica suggerisce quindi che la fisiopatologia dell'ADHD comporta anomale interazioni tra le reti cerebrali di grandi dimensioni; tuttavia gli studi di *imaging* attuali non hanno ancora rilevanza per la pratica clinica (Cortese et al., 2012). I dati longitudinali riguardanti la traiettoria di sviluppo corticale suggeriscono che il cervello può mostrare un ritardo maturativo, con persistenza di ADHD indicata dalla divergenza progressiva dalla normale traiettoria di sviluppo (Shaw et al., 2010) ma non è noto se questo fenomeno possa essere confermato da altre misure di struttura, microstruttura e funzione. È inoltre da considerare anche il potenziale effetto del trattamento farmacologico sulla normalizzazione delle alterazioni di microstruttura e di funzione (Schweren et al., 2013). Tuttavia alcuni studi longitudinali su adulti ADHD mostrano persistenza di alterazioni della sostanza grigia e bianca anche in età adulta (Cortese et al., 2013; Proal et al., 2011).

### **1.1.5 Modelli neuropsicologici**

Non esiste un profilo cognitivo o neuropsicologico che definisca appieno l'ADHD anche se nella maggior parte dei soggetti con il disturbo sono stati ripetutamente evidenziati significativi deficit in specifiche funzioni neuropsicologiche quali inibizione della risposta, pianificazione, memoria di lavoro (le cosiddette "Funzioni esecutive"), percezione del tempo, memoria, variabilità nei tempi di risposta, *decision making*.

Negli anni sono stati elaborati diversi modelli che cercano di spiegare i sintomi e le compromissioni funzionali caratteristiche dell'ADHD.

Uno dei primi (Barkley 1997) pone come nucleo principale dell'ADHD una disfunzione dell'inibizione del comportamento, con conseguente compromissione di alcune funzioni esecutive, quali memoria di lavoro, interiorizzazione del discorso autodiretto, autoregolazione del livello d'attenzione e della motivazione (Barkley, 1997; Bush, 2010).

Le funzioni esecutive rappresentano un meccanismo di facilitazione delle decisioni e guida delle azioni, attraverso cui il soggetto inibisce le informazioni irrilevanti e mantiene quelle significative per raggiungere un obiettivo. Sebbene l'attivazione delle stesse veda il coinvolgimento di diversi circuiti cerebrali, studi di *neuroimaging* sull'uomo e su primati non umani indicano che le principali regioni implicate includono il talamo, i nuclei della base e la corteccia prefrontale dorso e ventrolaterale. In passato all'interno della nozione di controllo esecutivo venivano comprese diverse funzioni cognitive separabili (Pennington & Ozonoff 1996) e sulla base di tale approccio, Barkley ha elaborato un modello che identifica, in uno specifico deficit a carico dei processi di inibizione della risposta, (*response inhibition*) il principale fattore responsabile di tutte le manifestazioni cognitive e comportamentali tipiche dell'ADHD. In realtà, il deficit delle

funzioni esecutive non è patognomonico per l'ADHD: bambini con autismo ad alto funzionamento mostrano una significativa compromissione delle capacità di pianificazione e della flessibilità cognitiva, (Rommelsee et al., 2011 ); simili alterazioni si osservano anche in altri disturbi quali i disturbi specifici dell'apprendimento (Marzocchi et al., 2008; Wilcutt et al., 2005).

L'importanza della percezione dei rinforzi e delle gratificazioni nella fisiopatologia dell'ADHD (Castellanos et al., 2006), suggerita dal fatto che bambini ADHD appaiono ipersensibili all'allungamento degli intervalli temporali tra stimolo/azione e ricompensa e conseguentemente trovano difficoltà ad aspettare tale ricompensa (Kuntsi et al., 2001), costituisce la base del modello di "Avversione per l'attesa" (*delay aversion*) elaborata da Sonuga-Barke nel 1992. Tale modello suggerisce che i sintomi dell'ADHD siano l'espressione funzionale di uno stile motivazionale piuttosto che il risultato di un alterato sistema regolatorio. Secondo tale modello, il comportamento inattentivo, impulsivo e iperattivo rappresenta l'espressione funzionale del fatto che, messo di fronte alla scelta tra attesa e immediatezza, il bambino con ADHD sceglie l'immediatezza; quando non può scegliere tende a ridurre la percezione del tempo d'attesa creando o seguendo aspetti non temporali dell'ambiente (si muove o si distrae). I bambini con ADHD posti di fronte alla scelta tra una piccola ricompensa immediata e una maggiore posticipata nel tempo, tendono a scegliere la ricompensa immediata, indipendentemente dalla sua entità; quando il tempo d'attesa viene allungato dall'esaminatore per entrambe le ricompense, sono invece in grado di scegliere la ricompensa maggiore. Diversi studi mostrano che la preferenza per la ricompensa immediata può essere ridotta dando accesso a immediate stimolazioni visive durante il tempo d'attesa (Antrop et al., 2006) e che la preferenza per la ricompensa immediata è correlata con il livello di attenzione e attività in classe (Hoerger & Mace, 2006).

Sonuga-Barke (2002) ha poi sviluppato un modello "a due vie" che teorizza l'esistenza di due vie separate e neurobiologicamente distinte che possono condurre in modo indipendente allo sviluppo dell'ADHD: la via della regolazione dei pensieri e del comportamento con la disregolazione dei circuiti dopaminergici mesocorticali che innervano la corteccia prefrontale sarebbe correlata al deficit nel controllo inibitorio; la via motivazionale, caratterizzata dalla dismodulazione delle vie dopaminergiche mesolimbiche associate ai circuiti della gratificazione (es. nucleo accumbens) comporterebbe invece avversione per il ritardo della gratificazione (Sonuga-Barke, 2005; Sonuga-Barke, 2002).

In uno studio del 2010 Sonuga-Barke e coll. hanno esteso e perfezionato il modello a due vie, descrivendo per la prima volta il modello "a tre vie", ipotizzando che il deficit nel processamento temporale costituisca una terza componente fondamentale dell'ADHD, che affianca il deficit cognitivo ed il deficit motivazionale. I pazienti ADHD appaiono

consistentemente compromessi in tre principali domini di processamento temporale: *timing* motorio, *timing* percettivo e previsione temporale. I deficit più importanti negli ADHD sono stati riscontrati nei task di sincronizzazione senso-motoria, discriminazione della durata, riproduzione e posticipazione. Tali dati neurocognitivi di deficit del processamento temporale negli ADHD appaiono peraltro supportati da studi di neuroimaging funzionale che mostrano una disfunzione nei network chiave che modulano le funzioni di processamento temporale (circuito fronto- striato cerebellare inferiore e fronto-parietale; Noreika et al., 2013).

Un altro modello suggerisce che diversi sintomi dell'ADHD siano riconducibili ad una alterazione delle connessioni tra la corteccia frontale e le strutture sottocorticali. Tra le strutture sottocorticali individuate da studi di fMRI assumono particolare importanza il nucleo caudato, il putamen e il globus pallidus che appaiono coinvolte nei circuiti del controllo motorio, nelle funzioni esecutive, nell'inibizione dei comportamenti e nella modulazione dei pathway della ricompensa. Il circuito corticale-sotto corticale coinvolto nell'avversione per l'attesa comprende aree prefrontali, le connessioni di queste con ippocampo, amigdala, striato ventrale e il nucleo accumbens, il quale media le informazioni provenienti dalla ACC, la corteccia prelimbica e infralimbica (Robbins et al., 2011).

Nella modulazione del comportamento, queste aree vengono coinvolte in due processi differenti detti *top-down regulation* e *bottom-up regulation*. La *top-down regulation* è coinvolta nei comportamenti *goal*-diretti che richiedono una pianificazione ed uno sforzo, nell'ignorare momentaneamente stimoli ambientali al fine di mantenere la concentrazione sul compito; questo è garantito dai circuiti prefrontali, grazie al loro ruolo nella soppressione dell'attivazione di aree cerebrali per stimoli non correlati al task (Nigg & Casey 2005). La *bottom-up regulation* invece ha un ruolo nei comportamenti influenzati da incentivi immediati o nelle reazioni emotive che non richiedono consapevoli risorse mentali; anatomicamente si basa sull'attivazione della corteccia parietale o di regioni subcorticali, come lo striato o il sistema limbico, che intervengono nell'interruzione dei compiti motori o cognitivi e, attraverso l'intervento della corteccia frontale, nel reindirizzamento dell'attenzione sugli stimoli che hanno acquisito maggiore salienza.

Recentemente è stato introdotto il concetto del *Default Mode Network* (DMN) che si basa sull'individuazione di un pattern d'inattivazione di un network di regioni cerebrali, rappresentate dalla corteccia prefrontale mediale, dalla corteccia parietale mediale, laterale e inferiore e dal complesso precuneo/corteccia cingolata posteriore. Questa inattivazione si verifica durante l'avvio dell'attività cerebrale correlata ad un compito (Raichle et al., 2001). Il network è attivo quando l'individuo è vigile ma non impegnato in attività *goal-directed* (orientate a uno scopo) e si inattiva quando viene intrapreso un compito. L'attività del DMN è attenuata durante la fase di



transizione tra lo stato di riposo e quello di attività ma mai del tutto estinta; maggiore è l'impegno richiesto dal compito, maggiore sembra essere l'inattivazione del network. Momentanei cali dell'attenzione evidenziati da tempi di reazione (*reaction times*, RTs) più lunghi e performance meno accurate in *task* di controllo attentivo sono stati associati ad una riduzione della inattivazione del DMN e ad una ridotta attività delle regioni frontali (Weissman et al., 2006). Nei soggetti con ADHD è stata osservata una riduzione delle connessioni funzionali tra le regioni anteriori (corteccia cingolata anteriore, ACC) e posteriori (precuneo- corteccia cingolata posteriore, PCC) del DMN in stato di riposo; ciò può essere correlato con i deficit di alcune funzioni esecutive, come la *working memory* (memoria di lavoro), e con i cali dell'attenzione osservati in questi pazienti (Castellanos et al., 2008).

L'inattivazione del DMN nell'intraprendere un compito è inferiore nei bambini ADHD rispetto ai controlli; uno studio di Liddle et al. del 2011 ha mostrato come di fronte ad un incentivo motivazionale la soglia della modulazione dell'inattivazione del DMN fosse significativamente maggiore che nei controlli. Questo è espressione del fatto che i bambini ADHD presentano una soglia motivazionale più alta e quindi sono necessari stimoli più salienti per deattivare il DMN.

Gli studi più recenti hanno comunque confermato l'estrema eterogeneità neuropsicologica del disturbo, con significativa sovrapposizione delle risposte ai test neuropsicologici tra pazienti con ADHD e soggetti sani di controllo e la presenza di specifici disturbi solo in piccole percentuali di pazienti (Nigg et al. 2005, Sonuga-Barke et al. 2008, Coghill et al., 2014a), senza diretta correlazione tra *performance* cognitiva e traiettoria di decorso dei sintomi clinici (Coghill 2014 b, van Lieshout et al., 2013).

Esistono peraltro sufficienti evidenze che alcuni specifici deficit neuropsicologici quali inibizione della risposta, memoria di lavoro, memoria "non esecutiva" (*storage*), tempi di reazione e loro variabilità intra-individuale, possano essere migliorati dagli stimolanti (Coghill 2014c), mentre al miglioramento di alcuni di queste funzioni con training cognitivo non corrisponde alcuna significativa variazione nella gravità dei sintomi comportamentali (Cortese et al., 2015).

### **1.1.6 Comorbidità**

L'iperattività motoria, il disturbo dell'attenzione ed il comportamento impulsivo ed aggressivo possono manifestarsi nell'ambito di diversi disturbi psichiatrici. Occorre pertanto valutare se tali patologie simulino l'ADHD o siano ad esso associate.

Nella pratica clinica è raro trovare un individuo che si presenti con un forma "pura" di ADHD senza altre patologie, o quantomeno sintomi di altre patologie associati.

Numerosi studi hanno mostrato come la diagnosi di un disturbo associato possa essere formulata in più dell' 80% dei casi (Biederman & Faraone, 2005; Yoshimasu et al 2012); nel 43% casi possono essere presenti due o più disturbi aggiuntivi (Barkley et al., 2004). La frequenza di tale comorbidità può essere spiegata dal fatto che difficilmente, in un individuo con disturbo del neuro-sviluppo, le diverse modalità di compromissione funzionale osservabili possano essere spiegate come "condizione" (diagnosi) unitaria (Thapar et al 2015).

Il disturbo oppositivo provocatorio (ODD, *Oppositional Defiant Disorder*) e il disturbo di condotta (CD, *Conduct Disorder*) rappresentano le comorbidità più frequentemente osservate nei bambini ed adolescenti con ADHD (dal 30% all'80%). Tali disturbi dovrebbero essere considerati non solo come comorbidità o diagnosi differenziale, ma anche come complicanza, essendo l'iperattività un importante fattore di rischio per sviluppare un disturbo di condotta (Banachewski & Rohde, 2010). L'ODD e il CD sono anche le condizioni che maggiormente correlano con una maggiore gravità dell'ADHD (Rommelse, 2009).

Anche la comorbidità con i disturbi d'ansia e dell'umore è frequente, con una prevalenza stimata intorno al 10-40% (Manassis & Tannock, 2000; Bauermeister et al., 2007). Non sono noti i motivi di tali associazioni, tuttavia occorre tener presente che questi bambini spesso sviluppano scarsa autostima e insicurezza, a causa dei fallimenti sperimentati a scuola e nelle relazioni interpersonali. Sebbene talora un moderato grado di ansia possa essere utile nel moderare l'impulsività, la comorbidità con i disturbi d'ansia può predisporre allo sviluppo di altri disturbi psichiatrici (depressione) durante l'adolescenza (Bittner et al., 2007).

Molti bambini e adolescenti con ADHD possono presentare incontrollati ed estremi cambiamenti d'umore: l'eventuale comorbidità con un disturbo bipolare o un disturbo bipolare NOS può essere presa in considerazione, ma solo se sono identificabili episodi maniacali o ipomaniacali, che includano un cambiamento evidente rispetto all'umore basale e alterazioni del comportamento (Biederman & Faraone, 2005; Baroni et al., 2009).

I bambini con ADHD hanno anche un elevato rischio di sviluppare tics nei primi anni di scuola e la metà dei bambini con tics cronici o S. di Tourette soddisfa i criteri per l'ADHD (Freeman et al., 2006).

Altri disturbi frequentemente associati all'ADHD sono i disturbi specifici dell'apprendimento (10-40%; Willcutt et al., 2005; Owens, 2008), della coordinazione motoria (Reisen et al 2008), i disturbi del sonno (Cortese et al., 2006). Forme di disabilità intellettiva con gravità variabile sono 5-10 volte più frequenti nei pazienti ADHD rispetto alla popolazione di controllo (Simonoff et al., 2007). Come per il disturbo di condotta, il disturbo da uso di sostanze costituisce spesso una complicanza dell'ADHD, soprattutto se quest'ultimo è associato a ODD o disturbo di condotta (Wilens et al., 2011). Più recentemente è stata analizzata anche la

possibile associazione dell'ADHD con disturbo da stress post-traumatico (Spencer et al., 2015) e traumi cerebrali (Adeyemo et al., 2014).

Diversamente da quanto codificato nel DSM-IV il DSM-5, non esclude una comorbidità con i disturbi dello spettro autistico.

### **1.1.7 Diagnosi differenziale**

La diagnosi differenziale può comprendere gli altri disturbi da comportamento dirompente, i disturbi d'ansia e dell'umore, i disturbi dell'adattamento e i disturbi di attaccamento. E' importante riconoscere i disturbi dell'apprendimento e differenziarli rispetto alla dimensione dell'inattenzione.

Deficit sensoriali parziali, sia visivi che uditivi, possono determinare sia un disturbo dell'attenzione, sia un aumento dell'attività motoria. Disturbi dell'espressione del linguaggio spesso si associano a disturbi dell'attenzione ed a iperattività, a causa della difficoltà di esprimere compiutamente il pensiero e di usare il linguaggio interno ed esterno come sostituto dell'azione. L'iperattività può essere considerata in questo caso secondaria.

L'ipertiroidismo può simulare un ADHD così come disturbi dermatologici possono produrre comportamenti iperattivi. Forme più rare sono rappresentate dalla Corea di Sydenham, che può determinare un'intensa iperattività. Fattori stressanti, quali conflitti familiari, abusi, maltrattamento, o condizioni di emicrania, epilessia, sindrome dell'X fragile, o la sindrome da delezione del 22q11 possono compromettere le capacità attentive e di autocontrollo (Banaschewski & Rhode, 2010).

Occorre considerare che i sintomi di inattenzione ed iperattività osservabili a seguito di trauma cranico o irradiazione del sistema nervoso centrale possono essere indistinguibili dall'ADHD idiopatico (Bloom et al., 2001; Highfield et al., 1998; Komrad et al., 2000); tuttavia, numerose evidenze indicano che tali forme rispondano agli psicostimolanti (metilfenidato in particolare) in maniera simile ai sintomi dell'ADHD 'primario' (Mahalick et al., 1998).

E' inoltre importante escludere che i sintomi derivino dall'uso di farmaci, in particolare anticonvulsivanti, antiistaminici, simpatico-mimetici, e steroidi. In alcuni casi, può succedere che per formulare una corretta diagnosi differenziale sia necessario osservare il paziente nel tempo (Taylor et al., 2004).

### 1.1.8 Decorso e prognosi

L'ADHD può manifestarsi precocemente, anche in età prescolare, ma è difficile formulare una diagnosi differenziale con altri disturbi e determinare con sicurezza l'eventuale compromissione del funzionamento globale. In genere, il disturbo diviene più chiaro in età scolare, quando l'incapacità a rimanere attenti e a controllare gli impulsi fa sì che, spesso, i bambini abbiano un minore rendimento scolastico e sviluppino con maggiore difficoltà le proprie abilità cognitive; inoltre frequentemente questi bambini dimostrano di non possedere autocontrollo.

In una percentuale di pazienti con ADHD, compresa tra il 65% e l'80%, si osserva il persistere dei sintomi anche nell'adolescenza, mentre in età adulta il 15% soddisfa ancora i criteri diagnostici (Faraone et al., 2006). A prevalere sono soprattutto i sintomi di irrequietezza, disattenzione, scarsa pianificazione e l'impulsività.

Il 30-35% dei bambini presenta un'attenuazione dei sintomi all'inizio dell'età adulta, sebbene possano persistere le conseguenze della patologia trascinate dall'epoca prepuberale, quali le scarse relazioni sociali o un basso livello di scolarizzazione.

Circa la metà dei bambini ADHD continua a manifestare i sintomi da adolescente, contemporaneamente all'aumento della complessità delle richieste sociali e scolastiche: in questa fase la maggiore consapevolezza dell'impatto invalidante del disturbo può determinare la comparsa di manifestazioni depressive e ansiose.

Nei pazienti adulti con diagnosi di ADHD vi è un rischio maggiore di comorbidità psichiatriche rispetto alla popolazione generale (Kessler et al., 2006, Langley et al., 2010); nello specifico: disturbo di condotta, abuso di sostanze, disturbo dell'umore, disturbo d'ansia, disturbo antisociale di personalità. Nell'adulto ADHD si osserva inoltre un'associazione con basso livello scolastico e occupazionale, aumentato rischio di incidenti, comportamento sessuale a rischio, problemi sociali e legali (Banaschewski et al., 2015).

Un recente studio basato sul Registro danese ha mostrato un aumento della mortalità nella vita adulta in soggetti con ADHD rispetto ai controlli sani. La principale causa di morte è risultata essere quella conseguente a incidenti, in particolare nei soggetti che presentavano comorbidità con Disturbo di Condotta, Disturbo Oppositivo-Provocatorio e Disturbo da uso di sostanze (Dalsgaard et al., 2015).

Una metanalisi condotta da Young e collaboratori nel 2014 su soggetti affetti da ADHD residenti in carcere ha evidenziato una prevalenza del 30.1% nella popolazione carceraria giovanile. Attualmente non vi sono studi di evidenza significativi sui benefici a lungo termine della terapia

con Metilfenidato, nel ridurre comportamenti criminali e rischio di traumi con successivi accessi al Pronto Soccorso nei soggetti con ADHD (Man et al., 2015).

I fattori di rischio che determinano la persistenza della diagnosi di ADHD nell'adulto sono poco chiari, anche se diversi studi suggeriscono che la maggiore persistenza dei sintomi si associa a familiarità con ADHD, avversità durante l'infanzia incluse quelle familiari, severità dei sintomi ADHD, presenza di comorbidità soprattutto con depressione, disturbo di personalità antisociale dei genitori, disturbo d'ansia paterna, ma non materna (Lara et al., 2009; Biederman et al., 2011).

### **1.1.9 Principi generali per la diagnosi**

Il processo diagnostico per l'ADHD dovrebbe considerare i criteri per l'ADHD valutando sia i sintomi che la associata compromissione funzionale, la presenza di caratteristiche cliniche come disregolazione emotiva e deficit neurocognitivi, la presenza di comorbidità psichiatriche ed internistiche. Nel valutare i criteri diagnostici dei diversi sistemi classificativi (DSM, ICD) vanno sempre considerati l'età ed il livello cognitivo del bambino, oltretutto i cambiamenti nell'espressione dei sintomi durante tutto il ciclo di vita.

Per la valutazione diagnostica dell'ADHD è indispensabile un'attenta anamnesi clinica che si compone di una serie di domande in relazione ai principali sintomi di ADHD. La raccolta della storia clinica non deve essere limitata esclusivamente agli elementi diagnostici, ma deve comprendere un'anamnesi dettagliata dello sviluppo, della storia medica e una valutazione dell'ambiente familiare e delle circostanze sociali (punti di forza e punti di debolezza).

Le fasi principali della valutazione sono state riassunte in una recente *review* (Thapar & Cooper, 2015) e comprendono:

1. Ottenere la storia clinica dettagliata da genitori o accompagnatori e dal bambino.
2. Effettuare un'accurata intervista sui sintomi ADHD (comportamenti non giustificabili con l'età del bambino e con il suo livello di sviluppo)
3. Ottenere informazioni nei diversi contesti di vita (scuola, casa, altri ambienti); anche mediante l'uso di questionari.
4. Valutare le eventuali altre difficoltà di "funzionamento globale" (es. disturbi dello sviluppo neurologico o di apprendimento, sintomi internalizzanti di ansia e depressione) anche mediante l'osservazione comportamentale diretta e l'intervista clinica.

5. Valutare la storia dello sviluppo psicomotorio, l'anamnesi patologica (ad esempio epilessia), la storia familiare (ad esempio, percorso scolastico, problemi di salute fisica); eventi nella storia medica particolarmente importanti in relazione al rischio cardiovascolare o altri fattori di rischio se si sta considerando il trattamento farmacologico.
6. Prendere in considerazione la gravità dei sintomi, gli effetti sul funzionamento, i sintomi concomitanti, la storia medica, i punti di forza della famiglia e del bambino, le risorse, le richieste e il contesto psicosociale al momento di decidere sulle opzioni di trattamento.
7. Esame obiettivo:
  - Segni di altri disturbi (ad esempio dismorfismi, lesioni cutanee) e abilità nelle prassie e nel coordinamento motorio (ad esempio scrittura a mano, equilibrio), da indagare in modo più completo se si considera il trattamento farmacologico.
  - Altezza, peso, pressione sanguigna, frequenza cardiaca al baseline.

La diagnosi di ADHD è dunque essenzialmente clinica. Sebbene non esistano test diagnostici specifici, i test neuropsicologici, i questionari per genitori ed insegnanti, le scale di valutazione sono utili per misurare la severità del disturbo e seguirne nel tempo l'andamento. Spesso sono dirimenti per individuare eventuali patologie associate (disturbi d'ansia o dell'umore, disturbi specifici dell'apprendimento) e per studiare i meccanismi neuro-biologici che ne sono alla base (Doyle et al., 2000; Swanson et al., 1998; Cantwell, 1996).

## **1.2 Interventi terapeutici**

Esistono specifiche linee guida per la gestione progressiva dell'ADHD, come quelle sviluppate dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) in Gran Bretagna, dall' *Eunethydis European ADHD Guidelines Group* (EAGG) in Europa, e dall' *American Academy of Pediatrics* (AAP) e l'*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP) negli USA. La principale differenza tra queste è che l'AAP e l'AACP non precludono l'uso della terapia farmacologica per i bambini in età prescolare e in quelli che presentano una forma lieve di ADHD; tale pratica non è raccomandata in Europa, dove viene raccomandato un approccio per gradi.

Il trattamento si basa su un approccio multimodale che combina interventi psicosociali con terapie mediche. I genitori, gli insegnanti e lo stesso bambino devono sempre essere coinvolti nella pianificazione di un programma terapeutico, individualizzato sulla base dei sintomi più

severi e dei punti di forza identificabili nel singolo bambino. Nell'impostazione del piano terapeutico è opportuno considerare i sintomi cardine di inattenzione, impulsività ed iperattività, gestibili mediante la terapia farmacologica (efficace in circa l'80- 90% dei casi); i disturbi della condotta, di apprendimento e di interazione sociale richiedono interventi psicosociali, ambientali e psicoeducativi, centrati sulla famiglia, sulla scuola e sui bambini (Guevara & Stein 2001; Elia et al., 1999; Cantwell 1996).

Scopo principale degli interventi terapeutici deve essere quello di migliorare il funzionamento globale del bambino/adolescente, in modo da:

- Migliorare le relazioni interpersonali con genitori, fratelli, insegnanti e coetanei.
- Diminuire i comportamenti dirompenti e inadeguati.
- Migliorare le capacità di apprendimento scolastico (quantità di nozioni, accuratezza e completezza delle nozioni apprese, efficienza dei metodi di studio).
- Aumentare l'autonomia e l'autostima.
- Migliorare l'accettabilità sociale del disturbo e la qualità della vita dei bambini/adolescenti affetti (Zuddas et al., 2002).

### **1.2.1 Interventi non farmacologici**

I principali interventi non farmacologici per ridurre i sintomi dell' ADHD includono l'intervento psicoeducativo rivolto al paziente e ai genitori/insegnanti, il *Parent Training* e la terapia cognitivo comportamentale.

Il *Parent Training (PT)* è un percorso di formazione/informazione effettuato attraverso una serie di incontri periodici semi-strutturati (circa 10) con i genitori dei pazienti, diretti a fornire loro informazioni sull'ADHD e sull'applicazione di corrette strategie comportamentali. Secondo recenti studi il PT ha un effetto positivo sul comportamento dei bambini con ADHD, riduce lo stress e migliora il senso di efficacia personale dei genitori (Zwi et al., 2011).

La Terapia Cognitivo-Comportamentale è un tipo di psicoterapia che generalmente viene effettuata sul paziente con l'obiettivo di renderlo consapevole del disturbo e conoscere le sue caratteristiche di funzionamento globale, imparare ad autogestirsi per raggiungere degli obiettivi, migliorare la sua autostima e l'apprendimento, insegnargli a gestire la rabbia e ridurre i problemi di interazione sociale. In una recente metanalisi, condotta dall'EAGG, è stato

evidenziato che gli interventi di supporto psicologico si caratterizzavano per *effect size* buoni quando la valutazione dei sintomi veniva effettuata in aperto da un operatore prossimo al *setting* di psicoterapia. Quando invece veniva impiegato un disegno randomizzato, in cieco, l'efficacia dell'intervento risultava notevolmente diminuita (Sonuga-Barke et al., 2013). In contrasto con la mancanza di forti evidenze di una riduzione dei sintomi di ADHD, un'altra metanalisi (Daley et al., 2014) ha evidenziato gli effetti positivi della terapia comportamentale sulle capacità genitoriali e sui problemi di condotta nei bambini con ADHD, ma ulteriori studi sono necessari per definire la reale efficacia dell'intervento psicoterapico nel bambino con ADHD.

Un'altra metanalisi molto recente ha indagato inoltre gli effetti dei *training* su specifiche funzioni cognitive (memoria di lavoro, attenzione sostenuta, inibizione) sui sintomi di ADHD. Nonostante i miglioramenti sulla memoria di lavoro, l'intervento prettamente cognitivo ha avuto effetti limitati nel ridurre i sintomi core del disturbo (Cortese et al., 2015)

Il confronto diretto di interventi psicoeducativi, di un'attenta terapia farmacologica o di una terapia multimodale, (*MTA Cooperative Group*, 2004) ha portato alla conclusione che la sola terapia farmacologica ha un'efficacia superiore rispetto ai soli interventi psicoeducativi. Mentre esistono dei vantaggi nell'aggiunta di un'adeguata terapia farmacologica ad una terapia psicosociale già in atto (controllo dell'aggressività a casa, miglioramento del senso di efficacia nei genitori e raggiungimento di una parziale "normalità" familiare), sarebbero abbastanza esigui i vantaggi dell'associazione di una terapia psicosociale ad una farmacologica già in atto. Questo non implica però che la terapia farmacologica sia sempre prima scelta nel trattamento; infatti, in alcuni bambini, gli interventi psicosociali si sono dimostrati, anche da soli, una terapia adeguata (Swanson et al., 2001).

### **1.2.2 Terapia farmacologica**

I farmaci che in Italia hanno ricevuto l'indicazione per la terapia dell'ADHD sono tra gli psicostimolanti, il Metilfenidato (nella formulazione a rilascio immediato e prolungato) e tra i noradrenergici l'Atomoxetina (ATX, inibitore selettivo del *reuptake* della noradrenalina). Negli Stati Uniti d'America vi è l'indicazione anche per la dexamfetamina e altri derivati amfetaminici, antiipertensivi (guanfacina e clonidina) e antidepressivi (triciclici e bupropione). L'amfetamina e i suoi derivati sono meno utilizzati in Europa; il pro-farmaco Lisdexanfetamina (LDX) è stato però recentemente immesso sul mercato europeo e risulta disponibile in diverse nazioni e in altre parti del mondo oltre gli Stati Uniti.



Ulteriori farmaci sono in via di sperimentazione: agenti nicotinici; antagonisti del recettore H3 dell'istamina (migliorano il rilascio dell'acetilcolina e della dopamina nella porzione mediale della corteccia prefrontale dei ratti, provocando un miglioramento delle capacità sociali e del comportamento); antagonisti del recettore D2 della dopamina e agonisti del recettore 5-HT1A (migliorano le interazioni sociali nei ratti).

Tra gli integratori alimentari, gli acidi grassi  $\Omega$  3/6 sono stati proposti come potenziali coadiuvanti per i sintomi di inattenzione (gli  $\Omega$  3/6 sono parte integrante delle membrane cellulari neuronali; facilitano la trasmissione inter-neuronale agendo sulla fluidità di membrana e influenzano la neurotrasmissione dopaminergica, noradrenergica, serotoninergica e del GABA in specifiche aree cerebrali; sono inoltre coinvolti nella regolazione della plasticità sinaptica; Sinn & Wilson, 2006).

### **1.3 Farmaci psicostimolanti**

I farmaci psicostimolanti più utilizzati sono il metilfenidato e, in Nordamerica ed in alcuni paesi Europei, la destroamfetamina: entrambi potenziano l'efflusso e la funzione sia di dopamina che di noradrenalina nel SNC, con un rapido inizio d'azione (Heal et al., 2009).

#### **1.3.1 Il Metilfenidato**

##### **1.3.1.1 Effetti neurochimici sul sistema dopaminergico**

Il meccanismo attraverso cui gli stimolanti riducono i sintomi dell'ADHD non è stato completamente chiarito, tuttavia è noto che facilitino il rilascio delle monoamine dalle terminazioni sinaptiche e inibiscano il *reuptake* di dopamina e noradrenalina a livello presinaptico aumentando così il loro rilascio nello spazio extrasinaptico con conseguente aumento delle concentrazioni intrasynaptiche (Volkow et al., 2002).

Il metilfenidato, a differenza dell'amfetamina che promuove il rilascio di dopamina dalle terminazioni presinaptiche con un'azione anche sui meccanismi di accumulo e rilascio dalle vescicole sinaptiche, si comporta sostanzialmente come agonista indiretto della dopamina, inibendo in maniera specifica il trasportatore sinaptico per la dopamina DAT, determinandone il

blocco e dunque inducendo un incremento delle sue concentrazioni a livello extracellulare in particolare a livello delle regioni terminali delle vie nigrostriatale e mesolimbica.

Studi sull'uomo hanno mostrato che il d-treo-MPH si lega specificamente alle proteine del DAT con un'azione prevalente a livello dello striato (Volkow et al., 1995). Il blocco del DAT nello striato è dose dipendente e la dose orale di metilfenidato richiesta per ottenere il blocco del 50% dei DAT nell'uomo è pari a 0.25mg/kg. Di conseguenza una dose terapeutica standard (0.5 mg/kg) di MPH è in grado di bloccare più del 50% del trasporto della dopamina.

Fisiologicamente il rilascio di dopamina nello spazio sinaptico avviene sia in maniera pulsatile o "fasica" durante l'impulso nervoso che in maniera "tonica", non-pulsatile durante l'intervallo tra impulsi nervosi (Grace 1995). I livelli extracellulari di dopamina sono regolati dalla ricattura della dopamina mediante DAT e dai recettori presinaptici (autorecettori) che, quando stimolati, bloccano l'ulteriore rilascio della dopamina da parte del neurone. Il rapido aumento dei livelli extracellulari di dopamina determinato dal rilascio fasico correlato all'impulso nervoso viene controbilanciato attraverso tre meccanismi: a) rapida diffusione della dopamina dallo spazio sinaptico (e successiva degradazione da parte di MAO e COMT extra neuronali), b) ricattura della dopamina da parte del DAT situato sulla membrana presinaptica, c) inibizione dell'ulteriore rilascio dovuto all'azione della dopamina sull'autorecettore.

Due ipotesi sono state proposte per spiegare la rilevanza clinica del blocco sottocorticale del DAT da parte del MPH.

Seeman e Madras (1998) sostengono che l'accumulo striatale di dopamina dopo il blocco del DAT da parte del MPH determini l'attivazione dei recettori D2 presinaptici, riducendo l'aumento impulso-mediato della dopamina, che a sua volta riduce l'attivazione postsinaptica D1 e D2, riducendo così l'iperattività. Basse dosi di psicostimolanti sarebbero quindi in grado di aumentare i livelli tonici di dopamina bloccando la ricattura del neurotrasmettitore mediata da DAT. Durante il rilascio fasico impulso-dipendente, la persistenza di livelli elevati di dopamina dovuti al blocco del DAT fa sì che si attivino gli autorecettori presinaptici impedendo un ulteriore rilascio (Wilens 2008). Dosi elevate di MPH determinerebbero invece un elevato aumento della secrezione di dopamina extracellulare sia tonica che fasica, determinando così una diffusa attivazione dei recettori postsinaptici e innescando una stimolazione generalizzata del sistema nervoso.

Volkow et al. (2001), hanno proposto che l'accumulo di dopamina conseguente al blocco del DAT da parte del MPH diminuisca l'attività di fondo e aumenti il rapporto "segnale-rumore" delle cellule striatali, aumentando così l'attivazione legata al compito, migliorando l'attenzione e riducendo la distraibilità. Gli stessi autori hanno messo inoltre in evidenza che la dopamina a livello del sistema mesolimbico aumenta la salienza dello stimolo e dirige la motivazione verso comportamenti mirati (*goal directed*). Volkow et al. pertanto ipotizzano che in soggetti ADHD

l'amplificazione del segnale dopaminergico possa contribuire a migliorare la percezione di uno stimolo e giudicarlo saliente, in modo da motivare l'individuo a impegnarsi in un compito specifico, migliorando l'attenzione e la prestazione. In uno studio del 2004, sono stati confrontati 16 partecipanti sani che hanno assunto una dose di 20 mg di MPH o un placebo e hanno svolto un compito specifico (un test di matematica con un incentivo monetario) o un compito neutro (osservare passivamente delle immagini senza incentivo monetario). Attraverso la PET è stato dimostrato che il MPH aumentava significativamente la dopamina nello striato esclusivamente quando il soggetto era impegnato nel compito scolastico e in correlazione ai livelli striatali di dopamina i soggetti giudicavano il compito come maggiormente eccitante, interessante o motivante rispetto ai soggetti trattati con placebo.

#### ***1.3.1.2 Effetti sul sistema noradrenergico e sulla corteccia prefrontale***

Sebbene i meccanismi dopaminergici sottocorticali permettano di spiegare in gran parte l'azione terapeutica del metilfenidato, è noto che un ruolo altrettanto importante sia giocato dalla corteccia prefrontale. Deficit funzionali a livello della corteccia prefrontale sono infatti tipicamente associati a iperattività, impulsività, distraibilità, difficoltà di organizzazione e pianificazione, tutti sintomi tipici dell'ADHD.

Quindi, sebbene il blocco striatale del DAT sia considerato il meccanismo principale d'azione del MPH nel trattamento dell'ADHD, oltre all'azione sulla dopamina è stato riconosciuto un effetto sulla noradrenalina, mediato anche in questo caso da un blocco nel reuptake del neurotrasmettitore a livello intersinaptico con conseguente incremento delle sue concentrazioni extraneuronali nella corteccia prefrontale (Engert et al, 2008).

Sia la dopamina che la noradrenalina esercitano un' influenza critica sul funzionamento cognitivo della corteccia prefrontale, ma, a differenza dello striato, in questa sede le concentrazioni dei DAT sono relativamente basse rispetto ai NET. E' stato pertanto postulato che nella corteccia prefrontale la Dopamina sia trasportata dal NET, per la quale ha maggiore affinità (Madras et al., 2005). In questo modo il NET può rappresentare un punto di interazione tra il sistema dopaminergico e noradrenergico.

Gli eterorecettori, al contempo, costituiscono un ulteriore meccanismo attraverso il quale il sistema dopaminergico e noradrenergico possono interagire. Gli eterorecettori localizzati sulle terminazioni nervose, consentono ad un neurotrasmettitore di facilitare il rilascio di un altro neurotrasmettitore. Diversi studi sul modello animale suggeriscono che le monoamine nella corteccia frontale siano sotto il controllo di eterorecettori. Gobert et al. (1998) e Gresh et al. (1995) hanno dimostrato che la somministrazione di agonisti dei recettori  $\alpha_2$  adrenergici è in

grado di aumentare i livelli frontali di dopamina, mentre la somministrazione di antagonisti degli stessi recettori determina la diminuzione dei livelli frontali di dopamina sia a livello della corteccia frontale che prefrontale. Tali risultati sono compatibili con un meccanismo attraverso il quale la Noradrenalina si lega agli eterorecettori sui neuroni dopaminergici nella corteccia frontale e inibisce il rilascio di dopamina (Wilens 2008).

Ulteriori evidenze suggeriscono che la modulazione del tono noradrenergico al di fuori della corteccia prefrontale possa ulteriormente contribuire agli effetti cognitivi del MPH. Considerando che il locus ceruleus partecipa alla modulazione dei sistemi di allerta e vigilanza, è verosimile che anche un aumento del rilascio di NE nel locus ceruleus contribuisca agli effetti terapeutici del MPH. La modulazione delle proiezioni noradrenergiche dal locus ceruleus può quindi rappresentare un ulteriore meccanismo d'azione degli stimolanti (Ishimatsu et al., 2002).

#### **1.3.1.3 Farmacocinetica e interazioni con altri farmaci**

Il metilfenidato viene rapidamente assorbito a livello gastrointestinale, con un picco di concentrazione plasmatica che si verifica nelle 1,5-3 ore successive alla somministrazione; l'assunzione di cibo ritarda il raggiungimento del picco plasmatico di un tempo che va da 1,5 a 2,5 ore: si raccomanda pertanto di assumere il farmaco prima di colazione. L'emivita plasmatica dello stereoisomero attivo (d-treo-metilfenidato) è strettamente correlata all'età del soggetto, variando da 2,5 ore nel bambino a 3,5 ore nell'adulto. Essa è comunque breve, pertanto lo steady-state non viene mai raggiunto durante il trattamento e non si ha accumulo di farmaco da un giorno all'altro (Zuddas, 2010).

Una volta assorbito il metilfenidato viene prevalentemente de-esterificato ad acido ritalinico (il metabolita inattivo) che viene rapidamente escreto con le urine, mentre il d-treo-metilfenidato (l'enantiomero attivo) subisce un metabolismo enantioselettivo a livello epatico.

Volkow e coll. (1998) hanno dimostrato che il picco di assorbimento del MPH, somministrato per via orale, si verifica a circa 60 minuti dalla somministrazione, e questo ben corrisponde con la farmacocinetica del MPH nel plasma così come all'andamento temporale del miglioramento clinico dopo la somministrazione della dose terapeutica del farmaco. La correlazione tra la concentrazione plasmatica e l'occupazione dei DAT suggerisce che la concentrazione plasmatica del d-treo-metilfenidato sia un buon indicatore della distribuzione del MPH all'interno del cervello.

La dose terapeutica efficace di MPH deve determinare una concentrazione plasmatica di

almeno 6ng/ml, che corrisponde a 0,25 mg/kg e al blocco del 50% dei DAT.

La formulazione a rilascio immediato (Ritalin) è associata ad una rapida insorgenza dell'effetto terapeutico (circa 30 minuti), tuttavia gli effetti clinici hanno una durata di quattro ore, per cui sono necessarie diverse somministrazioni nell'arco della giornata. Un'efficacia clinica ottimale appare associata a livelli plasmatici che aumentano durante la giornata. Sono state pertanto sviluppate delle formulazioni di Metilfenidato a rilascio modificato, costituite da una combinazione di MPH a rilascio immediato e prolungato, con l'intento di ottenere un effetto clinico ininterrotto durante la giornata mediante un'unica somministrazione al mattino. Tali formulazioni, attraverso sistemi di cessione bimodale, consentono il raggiungimento di un primo picco plasmatico ad 1-2 ore di distanza dall'assunzione, seguito dopo diverse ore da un secondo picco e infine da una riduzione graduale della concentrazione (Zuddas, 2010; Banachewski et al., 2006).

Le formulazioni di MPH a rilascio prolungato (Ritalin LA<sup>®</sup>, Concerta XL<sup>®</sup> Equasym XL<sup>®</sup>, e Medikinet Retard<sup>®</sup>) ed la preparazione transdermica (Daytrana), differiscono tra di loro per il meccanismo del sistema di rilascio modulato e per la proporzione di farmaco rilasciato in modo immediato e prolungato. A differenza delle formulazioni orali, il MPH transdermico presenta un minimo metabolismo di primo passaggio, con la conseguenza di un'elevata biodisponibilità del MPH.

Le formulazioni a rilascio prolungato disponibili in Italia sono l' Equasym e il Medikinet.

Nelle capsule di Equasym il 30% della dose è costituita da componenti a rilascio immediato e il 70% da componenti a rilascio prolungato. Ha una durata d'azione di circa 8 ore, con un effetto maggiore nelle prime 4-5 ore dalla somministrazione. Il farmaco viene somministrato in un'unica dose al mattino, prima di colazione. Si raccomanda di iniziare con una dose di 10 mg/die. L'aggiustamento della dose viene effettuato mediante incrementi settimanali di 20 mg, fino ad un massimo di 60 mg al giorno; tuttavia un numero limitato di pazienti beneficia di dosi maggiori, ed il massimo in questi casi è di 2mg/kg/die.

Nel Medikinet il 50% della dose è costituita da componenti a rilascio immediato, l'altro 50% da componenti a rilascio prolungato. La durata d'azione effettiva è di almeno 7 ore, e gli effetti di un'unica dose giornaliera di Medikinet sono comparabili con quelli di una doppia dose di Ritalin. Analogamente a quanto accade con Equasym gli effetti sono maggiori durante le ore successive alla somministrazione per poi ridursi nel tempo. Il farmaco viene somministrato in un'unica dose al mattino, dopo colazione. Si raccomanda di iniziare con una dose di 10 mg/die.

L'aggiustamento della dose viene effettuato mediante incrementi settimanali di 10 mg, e la dose massima è pari a quella dell'Equasym (60mg/die).

Il MPH può interferire con il metabolismo e la farmacocinetica di altri farmaci: può infatti inibire il metabolismo di antiepilettici come fenobarbital, fenitoina e primidone, o di alcuni antidepressivi (SSRI, ATC); e può interagire con altri farmaci con effetto simpatico mimetico, come nel caso degli inibitori delle MAO, causando tremori, tachicardia e agitazione in maniera molto maggiore di quando vengono somministrati da soli (Zuddas, 2010; Rossi et al., 2011). Quattro casi di morte improvvisa sono stati riportati in bambini ADHD che assumevano MPH e clonidina, tuttavia non è stata rilevata un'associazione causale tra il trattamento con Metilfenidato e gli effetti avversi cardiovascolari (Tourette's Syndrome Study Group, 2002).

#### **1.3.1.4 Efficacia clinica del Metilfenidato**

Numerose evidenze supportano l'efficacia degli stimolanti, e in particolare del metilfenidato, nel ridurre i sintomi di ADHD all'interno di periodi di trattamento fino ad un anno in dosi giornaliere fino ai 60 mg. Diversi trial clinici controllati randomizzati confermano il beneficio della terapia farmacologica nel breve termine (Banaschewski et al., 2006; NICE 2008; *American Academy of Pediatrics*, 2011; Faraone & Buitelaar, 2010).

Gli stimolanti riducono rapidamente l'irrequietezza motoria, l'inattenzione e i sintomi di impulsività in maniera significativa. Gli *effect size* sui sintomi di iperattività risultano compresi tra 0.8 e 1.1. Il tasso di risposta è almeno del 70% e se i *non-responders* vengono trattati con un secondo stimolante, il tasso di risposta cumulativa sale fino al 95% (Efron et al., 1997).

E' stato inoltre dimostrato che gli stimolanti aiutano a migliorare la qualità delle interazioni sociali e diminuiscono l'aggressività. Soggetti che presentano in comorbidità un disturbo d'ansia o disturbi dirompenti del comportamento mostrano una risposta al farmaco altrettanto buona dei pazienti che non presentano tali comorbidità, tuttavia gli effetti del metilfenidato sull'ansia o sui comportamenti oppositivi di per sé rimangono ancora controversi. Non di meno, i bambini che assumono la terapia farmacologica vengono più spesso considerati dai pari come maggiormente collaborativi, più divertenti e più amichevoli, anche se spesso un lungo periodo di trattamento è necessario per rimuovere lo stigma di "bambino monello" o le difficoltà sociali.

### **1.3.1.5 Efficacia degli stimolanti e della combinazione con interventi psicoeducativi nel lungo termine (lo studio MTA)**

Gli effetti degli stimolanti nel lungo termine sono stati investigati meno, principalmente a causa della difficoltà nel portare avanti studi controllati per più anni consecutivi. Rimane pertanto ancora poco chiaro se un adeguato controllo dei sintomi in età evolutiva risulti effettivamente in una prognosi migliore in età adulta.

Uno tra i più importanti studi randomizzati condotti negli Stati Uniti, ha confrontato quattro gruppi di trattamento: “*farmacologico intensivo*”, “*psicoterapico*”, “*farmacologico e psicoterapico combinato*” e “*trattamento routinario*” (MTA Cooperative Group, 1999).

Le principali evidenze dopo 14 mesi di trattamento erano che il trattamento farmacologico era più efficace del trattamento psicoterapico e del trattamento routinario comunitario. Il trattamento combinato con farmaci e psicoterapia mostrava inoltre alcuni vantaggi: miglior controllo dei comportamenti aggressivi a casa, maggior senso di efficacia personale dei genitori, posologie farmacologiche minori e un tasso di “normalizzazione” dei comportamenti più elevato.

Il *follow up* a 36 mesi, 22 mesi dopo la fine della fase attiva di trattamento, dopo la quale i genitori potevano decidere autonomamente quale tipo di intervento intraprendere, ha mostrato che i quattro gruppi iniziali di trattamento avevano alla fine *outcome* simili in termini di miglioramento clinico rispetto all'arruolamento nello studio. Tale fenomeno è stato spiegato in diversi modi: (i) gli effetti del trattamento più intensivo svaniscono quando il trattamento intensivo è concluso; (ii) la scelta autonoma del trattamento ha confuso i gruppi iniziali (bambini che non assumevano il farmaco inizialmente hanno iniziato ad assumerlo e viceversa chi l'assumeva l'ha successivamente sospeso). I migliori risultati di efficacia a 36 mesi sono comunque stati evidenziati nei soggetti che avevano inizialmente assunto la terapia farmacologica, suggerendo un beneficio duraturo almeno per alcuni tipi di bambini. Risultati simili sono stati confermati anche nel *follow up* a 8 anni (Molina et al., 2009; 2013).

### **1.3.2 Altri farmaci psicostimolanti**

La **d-amfetamina** ha un'azione indipendente dal *firing-rate* neuronale, e determina la dislocazione delle riserve di catecolamine intraneuronali, ritardandone il *reuptake* e inibendone il catabolismo da parte delle MAO (Heal et al., 2009).

L'assorbimento gastrointestinale è rapido, con picco plasmatico entro 3 ore dall'assunzione orale, ed è ritardato dall'assunzione di cibo: sostanze acide come succhi di frutta o acido

ascorbico possono ridurlo, mentre gli agenti alcalinizzanti sembrano incrementarlo. Viene metabolizzata a livello epatico; il tempo di eliminazione risulta di 9 ore nei pazienti tra i 6 e i 12 anni e di 10 ore negli adulti; l'acidificazione delle urine ne aumenta l'escrezione urinaria (Zuddas, 2010).

Conformemente al profilo farmacocinetico, si ha un inizio di risposta clinica entro un'ora dalla somministrazione, e la durata d'azione per le formulazioni a rilascio immediato è di 4-5 ore (maggiore rispetto a quella del MPH): al fine di assicurare un'adeguata copertura si richiedono almeno due somministrazioni nella giornata, perciò sono state create formulazioni a rilascio modificato (non disponibili in Europa) che permettono il mantenimento di livelli plasmatici di amfetamine efficaci clinicamente per un arco di tempo sovrapponibile a quello ottenuto con più somministrazioni nelle 24 ore.

La **Lisdexamfetamina** è una particolare forma di dextroamfetamina, legata covalentemente all'aminoacido essenziale L-lysina tramite un legame amidico che, in seguito all'assunzione orale, viene idrolizzato nel tratto gastrointestinale con conseguente rilascio di dextroamfetamina attiva: ne risulta che la lisdexamfetamina di per sé non ha un'azione farmacodinamica ('pro-farmaco'), né dà luogo ad alti livelli plasmatici di dextroamfetamina se iniettata o inalata (Faraone et al., 2008).

Tutti gli stimolanti, a rilascio immediato o esteso, condividono gli stessi svantaggi: possono essere soggetti ad abuso o a misuse da parte del paziente; possono talvolta essere inefficaci o determinare effetti collaterali non tollerabili per il paziente, quali insonnia, perdita d'appetito, dolore addominale, ritardo di crescita, e, occasionalmente, disforia, tic o agitazione (Banaschewski et al., 2006). Gli effetti collaterali degli psicostimolanti, e del metilfenidato in particolare, sono in genere dose dipendenti, modesti e facilmente reversibili (Spencer et al., 1996; Elia et al., 1999; Santosh & Taylor 2000). Raramente si sono verificate gravi reazioni avverse cardiovascolari ed è perciò necessario eseguire un'attenta anamnesi familiare cardiologica e uno studio funzionale cardiaco.

Gli psicostimolanti sono farmaci controindicati in diverse condizioni patologiche, molte delle quali sono poco comuni in età evolutiva: schizofrenia, depressione severa, ipertiroidismo, aritmia cardiaca, ipertensione da moderata a severa, angina pectoris, glaucoma, pregresse reazioni di ipersensibilità al farmaco, uso concomitante (o entro le ultime due settimane) di iMAO. Una certa cautela è consigliata in pazienti che presentino tic motori, nota dipendenza o storia di dipendenza da sostanze o alcol; durante la gravidanza e l'allattamento; in caso di



anoressia nervosa, di storia di tentato suicidio e di anamnesi personale o familiare positiva per anomalie cardiache (Banaschewski et al., 2006).

## 1.4 Farmaci non stimolanti

L'**atomoxetina (ATX)** è un inibitore selettivo del *re-uptake* presinaptico della noradrenalina. In vivo, grazie ad elevate affinità e selettività con i trasportatori della NE, ne determina un incremento delle concentrazioni extracellulari nella corteccia prefrontale; a questo livello, nonostante una bassa affinità per i suoi trasportatori, determina anche un forte incremento della concentrazione extraneuronale della dopamina, che risulta invece rimanere stabile nel nucleus accumbens e nello striato, al contrario di quanto accade con il metilfenidato, probabilmente per via di una fisiologica rimozione della dopamina a livello corticale da parte di trasportatori della NE scarsamente selettivi (Garnock-Jones & Keating, 2009). Pertanto, il mancato accumulo di DA a questi livelli, rende l'abuso o lo scatenamento di tics da parte dell'atomoxetina poco probabili.

L'ATX viene assorbita rapidamente e metabolizzata principalmente dal CYP2D6 in metaboliti attivi. Il 5-10% dei Caucasici e il 2% degli Afro-Americani presenta però una ridotta attività, geneticamente determinata, di tale sistema enzimatico, e vengono pertanto chiamati 'metabolizzatori lenti'; tali individui possono raggiungere concentrazioni plasmatiche di atomoxetina fino a 10 volte più alte di quelle presenti nei soggetti con una normale attività del CYP2D6 (i cosiddetti 'metabolizzatori estesi'), e naturalmente anche l'emivita plasmatica del farmaco risente di tale differenza genetica, risultando di circa 5 ore negli estesi e di ben 22 ore nei lenti (Zuddas, 2010).

L'ATX in un'unica somministrazione giornaliera è associata a un decremento, che persiste per almeno 24 ore, del DHPG (il 3,4-diidrossifenil etilene glicole, biomarker dell'inibizione centrale dei NET, in quanto principale metabolita cerebrale della NE). Si evidenzia una dissociazione tra profilo farmacocinetico e profilo farmacodinamico del farmaco, considerato che a un'unica dose mattutina conseguono effetti clinici durevoli per tutto il giorno e, allo steady state, la fase di inibizione centrale dei NET risulta più lunga rispetto al tempo in cui sia rilevabile l'ATX a livello plasmatico (Zuddas, 2010).

L'inizio della risposta clinica al farmaco risulta molto più lenta rispetto a quella innescata dagli psicostimolanti: esiste infatti un periodo di latenza clinica variabile dalle 2 alle 4 settimane.

La concomitante somministrazione di farmaci capaci di inibire il CYP2D6, quali fluoxetina o paroxetina, può determinare elevati livelli plasmatici di ATX (Zuddas, 2010).

I più comuni effetti collaterali sono rappresentati da nausea, sedazione, inappetenza, mentre sono meno frequenti insonnia, costipazione, xerostomia e sbalzi d'umore. La maggior parte di questi effetti tende a ridursi dopo il primo mese di trattamento; raramente si manifestano convulsioni, ideazione suicidaria, irritabilità e tossicità epatica (Banaschewski et al., 2006).

## 1.5 Altri farmaci

### *Clonidina*

Si tratta di un agonista dei recettori alfa-2, capace di modulare negativamente la trasmissione adrenergica e quindi ridurre gli effetti dell'attività simpatica, dando ipotensione, sedazione, diminuzione d'ansia. È utilizzato fuori indicazione (*'off label'*) nei bambini con ADHD, e negli adulti per la gestione dei sintomi d'astinenza da abuso di sostanze. Nel trattamento dell'ADHD ha mostrato un'efficacia minore rispetto ai farmaci convenzionali; l'evidenza di efficacia nel ridurre i tic nei bambini con ADHD risulta discreta, posto che la proporzione di pazienti con un peggioramento di tic riportato in seguito al trattamento farmacologico non è comunque minore di quella associata all'uso del MPH. Oltre agli effetti di sedazione e ipotensione sintomatica, può determinare bradicardia e xerostomia.

### *Bupropione*

Si tratta di un antidepressivo, il cui meccanismo d'azione, non completamente chiarito, si basa su una debole inibizione del *reuptake* di NE, DA, e 5HT; ha mostrato efficacia migliore rispetto al placebo nel ridurre i sintomi ADHD nei bambini, inferiore rispetto agli stimolanti. Ha un complesso metabolismo epatico, e può causare nausea, insonnia, palpitazioni, ma anche tic, reazioni dermatologiche e, talvolta, convulsioni.

### *Guanfacina*

Agonista dei recettori alfa 2, simile alla clonidina ma con durata d'azione maggiore e minore attività sedativa. È stata introdotta recentemente nel trattamento dell'ADHD, con una preparazione a cessione prolungata che sembra attenuarne i sintomi. Possibili effetti collaterali sono rappresentati da sonnolenza, debolezza, cefalea, irritabilità, epigastralgia, vertigini, e nausea: emergono nelle prime due settimane di terapia per poi andare in remissione spontanea.

### *Triciclici*

Si tratta di inibitori del *reuptake* presinaptico della NE, caratterizzati da scarsa selettività.

Nessuno dei triciclici è stato approvato dall'EMA o dall'FDA per il trattamento dell'ADHD nei bambini: erano utilizzati *off label* per l'evidenza di una maggiore efficacia rispetto al placebo; dopo l'introduzione dell'atomoxetina sono stati prescritti raramente, a causa della loro potenziale tossicità, soprattutto a livello cardiovascolare.

Il *Modafinil* è un agente capace di promuovere l'allerta, indicato in caso di narcolessia e occasionalmente per la gestione dell'inattenzione dell'adulto. Il meccanismo d'azione non è conosciuto: si ipotizza un'azione non dopaminergica attivante la corteccia frontale.

## **1.6 Metilfenidato: sicurezza e tollerabilità**

I più comuni effetti collaterali del metilfenidato includono sonnolenza, nervosismo, inappetenza, cefalea, dolori addominali, tachicardia, variazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Effetti avversi meno comuni includono calo ponderale e ritardo della crescita nell'uso prolungato (Graham & Coghill, 2008). La maggior parte di tali effetti sono comunque transitori, tollerabili e facilmente gestibili attraverso opportune modifiche posologiche. Raramente sono stati osservati sintomi più severi quali sintomi psicotici o reazioni allergiche tali da richiedere la sospensione della terapia.

Gli stimolanti sono controindicati in alcune condizioni cliniche, la maggior parte delle quali raramente osservabili durante l'infanzia: schizofrenia, depressione severa, ipertiroidismo, aritmia cardiaca, ipertensione da moderata a severa, angina, glaucoma, ipersensibilità individuale o concomitante uso di inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO).

Strategie per gestire gli eventi avversi includono uno stretto monitoraggio, aggiustamenti posologici, modifiche degli orari di somministrazione, cambio di formulazione o di farmaco e meno frequentemente l'aggiunta di una terapia specifica per trattare l'effetto collaterale (Taylor et al., 2004; Banaschewski et al., 2006; Graham et al., 2011; Cortese et al., 2013).

I risultati degli studi finora effettuati consentono di delineare un discreto profilo di tollerabilità e sicurezza e di individuare alcune categorie di pazienti più o meno a rischio per un determinato evento avverso (Graham et al., 2011), tuttavia studi più rigorosi, sono stati ritenuti necessari per acquisire maggiori informazioni sugli effetti degli stimolanti nel lungo termine.

### 1.6.1 Eventi cardiovascolari

La sicurezza, rispetto agli eventi cardiovascolari, richiede una certa attenzione da parte di genitori e medici dei pazienti a rischio cardiovascolare e di quelli sani, considerato che gli stimolanti possono determinare effetti pressori e cronotropi.

L'ipertensione arteriosa viene definita nel bambino come un incremento dei valori al di sopra del 95° percentile per età e altezza, pertanto circa il 5% dei bambini dovrebbe essere considerato iperteso e, dunque, sottoposto a valutazione e farmacoterapia, prima di intraprendere un trattamento con gli stimolanti o l'ATX. E' stato registrato un aumento della pressione arteriosa (PA) media in età pediatrica, a causa dell'aumentata prevalenza di obesità in questa fascia d'età (Muntner et al., 2004).

Studi controllati, sia verso placebo che verso controlli non trattati, hanno evidenziato un possibile aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca nel breve termine, sia con l'utilizzo di stimolanti, sia a rilascio immediato che prolungato, sia con l'Atomoxetina (Hammerness et al., 2011).

Sebbene per la maggior parte degli individui tali variazioni sono dell'ordine di circa 1 e 4 mmHg per la sistolica, e tra 1 e 2 mm Hg per la diastolica, una piccola percentuale di pazienti (5-15%) può andare incontro a dei cambiamenti nei valori pressori molto più significativi, anche sopra il 95° percentile (Hammerness et al., 2011).

Secondo i dati di un trial controllato, l'ATX determina un incremento, oltre il 95° percentile, dei valori di pressione sistolica nel 6,8% dei pazienti, e di pressione diastolica nel 2,8%, in confronto rispettivamente al 3% e al 0,5% dei pazienti trattati con il placebo (Wernicke et al., 2003).

L'effetto cronotropo positivo determina un incremento dei valori medi di frequenza cardiaca di 1-2 battiti al minuto, anche in questo caso, la media può mascherare piccole proporzioni di pazienti in cui tale incremento risulta maggiore, anche se i casi che superano i 50 bpm di differenza sono alquanto rari (Vetter et al., 2008; Wernicke et al., 2003).

Studi nel lungo termine, fino a 24 mesi hanno confermato i risultati degli studi nel breve termine, con lievi differenze statisticamente significative nei valori di PA e FC che persistono nel tempo (Hammerness et al., 2011). Il follow up a 10 anni dello studio MTA non ha trovato effetti significativi degli stimolanti sui parametri cardiovascolari, tuttavia l'uso della terapia farmacologica correlava più spesso ad un aumento della frequenza cardiaca sia al 3° che all' 8° anno di follow up (Vitiello et al., 2012).

Il prolungamento del QTc, anche in soggetti senza una sindrome congenita di QT lungo o una storia di pregressi allungamenti, è un fattore di rischio per tachiaritmie ventricolari e morte improvvisa: può essere causato da una varietà di farmaci e i potenziali effetti di quelli utilizzati per l'ADHD su questo parametro destano alcune preoccupazioni. Ancora non esistono dati sufficienti a riguardo; è stato effettuato uno studio di coorte nel quale sono emersi cambiamenti nella media poco significativi, senza tuttavia adeguate informazioni circa la proporzione di pazienti che potesse aver superato la soglia di sicurezza (considerata di solito tra i 470 e i 500 ms; Graham et al., 2011).

Sono stati riportati casi di prolungamento del QT in caso di assunzione di dexamfetamina, metilfenidato (Nissen, 2006) e atomoxetina (Eli Lilly et al., 2006).

La morte improvvisa si verifica raramente in età pediatrica: i tassi vanno da 0,8 a 8,5/100 000 pazienti all'anno (Berger et al., 2004; Nissen, 2006; Wren, 2002); le morti improvvise da tutte le cause possibili nei pazienti ADHD sono stimate a 58,4/100 000 pazienti annui, in cui il rischio di morte improvvisa inspiegata non è conosciuto (Winterstein et al., 2007). La FDA e la Health Canada hanno identificato nella fase di post marketing tra il 1999 e il 2003, 25 casi di morte improvvisa in individui a cui erano stati prescritti farmaci per l'ADHD, di cui 12 in età evolutiva. Tenendo conto del numero dei pazienti per anno a cui era stata prescritta la terapia, risultava tra i bambini una frequenza di eventi di morte improvvisa, per anno di terapia con MPH, ATX o amfetamine, compresa tra 0.2-0,5/100.000/anno (Nissen, 2006).

Uno studio di popolazione recente che includeva 1.200.438 bambini e giovani adulti tra i 2 e i 24 anni, non ha trovato evidenze che la terapia farmacologica per l'ADHD fosse associata a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (morte improvvisa, infarto del miocardio; Cooper et al., 2011), tale risultato è confermato anche dallo studio su bambini e adolescenti (3-17 anni) di Schelleman et al. (2011).

### **1.6.2 Ideazione suicidaria**

Gli eventi correlati al suicidio non si riferiscono esclusivamente agli atti auto lesivi, ma anche all'ideazione suicidaria e alla convinzione dell'inutilità della vita, non necessariamente correlati a un disturbo depressivo.

Nei bambini trattati con farmaci per l'ADHD non sono stati riscontrati tassi di suicidio più elevati rispetto alla popolazione generale (Bangs et al., 2008). Tuttavia la comorbidità con i disturbi della condotta o il disturbo depressivo può essere associata ad un aumento dell'ideazione suicidaria o del comportamento suicidario (Agosti et al., 2011).

Una *review* sistematica ha individuato una correlazione tra tentativi di suicidio e ADHD (Young, 2008), per cui la comparsa di ideazione o il tentativo suicidario non vanno necessariamente interpretati come un evento avverso del farmaco. Durante lo studio MTA i sintomi emersi si sono rivelati moderati e transitori, non compiuti e tali da non richiedere l'ospedalizzazione (MTA Cooperative Group, 1999).

Il rischio è stato riportato in particolare per l'atomoxetina: una meta analisi ha mostrato che l'ideazione suicidaria appare più frequente tra bambini e adolescenti trattati con ATX (5/1357) rispetto a quelli trattati con placebo (0/851), con *Number Needed to Harm* (NNH) di 227; occorre peraltro considerare che nessun reale 'tentativo di suicidio' è stato osservato nel corso degli studi registrativi e che il *Number Needed To Treat* (NNT) è di 5 (Bangs et al., 2008). La prevalenza dei comportamenti correlati al suicidio in bambini trattati con farmaci per l'ADHD riportata dagli RCTs appare del 0,4% (FDA, 2005), dunque fortemente inferiore rispetto a quanto riscontrato tra i pazienti senza disturbi mentali (1,2%), con depressione (18,8%), con disturbo di condotta (12,6%), con disturbo d'ansia (9,4%), e con disturbo ipercinetico (8,5%; Meltzer et al., 1999).

Alcuni stati emotivi e comportamentali (quali ansia, aggressività, impulsività, mania, acatisia, insonnia, irritabilità) sono stati chiamati in causa come marcatori dello stato di distress che può portare all'ideazione suicidaria, ma non è stato mai riscontrato alcun link causale (Graham et al., 2011).

### **1.6.3 Disturbi del sonno**

Il termine "disturbi del sonno" comprende diverse condizioni cliniche e il termine "insonnia" è stato spesso utilizzato negli studi clinici senza una precisa definizione. Una metanalisi che ha investigato "problemi di sonno" riferiti in maniera soggettiva, ha incluso dei trial randomizzati della durata massima di tre settimane con metilfenidato a rilascio immediato e ha concluso che il metilfenidato determinava insonnia più frequentemente rispetto al placebo (Schachter et al., 2001).

I bambini affetti da ADHD presentano di per sé maggiore sonnolenza diurna, più movimenti durante il sonno e più alti indici apnea-ipopnea rispetto ai bambini non ADHD (Cortese et al., 2006). Tali disturbi del sonno dovrebbero dunque essere dapprima relazionati alla patologia e a condizioni di comorbidità, quale l'ansia, piuttosto che al farmaco stimolante che, nonostante il pubblicizzato impatto negativo sul sonno, ha in verità effetti estremamente variabili da individuo a individuo (Graham et al., 2011). In alcuni casi i disturbi del sonno possono essere correlati all'effetto *rebound* del farmaco (Konofal et al., 2010), altri studi

suggeriscono che anche una terza dose di metilfenidato a rilascio immediato nel tardo pomeriggio non determini effetti indesiderati all'addormentamento per la maggior parte dei bambini (Kent et al., 1995; Stein et al., 1996).

Secondo uno studio randomizzato in doppio cieco, il metilfenidato determina un incremento del tempo di latenza all'addormentamento e una maggiore riduzione dei risvegli notturni rispetto all'atomoxetina, e risulta inoltre migliorare la qualità del sonno notturno e la prontezza al risveglio al mattino (Sangal et al., 2006).

Studi che hanno utilizzato metodi oggettivi come la polisonnografia hanno evidenziato risultati scarsamente significativi su diversi parametri (Stein et al., 2012).

Le evidenze riguardo gli effetti dei farmaci per l'ADHD sul sonno risultano al momento molto deboli a causa dell'eterogeneità degli studi disponibili (pochi studi sulle formulazioni a rilascio prolungato, variabilità della lunghezza dei trial, scarsa specificazione della durata del trattamento). L'esperienza clinica suggerisce un'ampia variabilità tra i pazienti.

#### **1.6.4 Tic**

Alcune *review* indicano che l'uso degli stimolanti è adeguatamente sicuro in pazienti ADHD con un Disturbo da Tic, e non dovrebbero essere esclusi quando si pianifica la terapia per l'ADHD in tali soggetti (Bloch et al., 2009; Roessner et al., 2006; Scahill et al., 2006). La comparsa del primo episodio di tic durante la terapia con MPH non è risultata differente rispetto al placebo, essendo in entrambi i casi compresa tra lo 0 e il 20 % (Roessner et al., 2006). L'esacerbazione da parte degli psicostimolanti di tic preesistenti indica che il 5-10% dei casi può peggiorare con gli stimolanti, risultando comunque pienamente reversibile con la riduzione della dose o la sospensione del farmaco (Poncin et al., 2007). Inoltre l'esperienza clinica suggerisce che col miglioramento dell'attenzione e dell'auto-regolazione, conseguente all'uso degli stimolanti, lo stesso controllo dei tic può migliorare (Graham et al., 2011).

L'atomoxetina può avere effetti positivi sulla frequenza dei tic (Poncin et al., 2007), nonostante siano stati riportati alcuni casi di esacerbazione dei tic durante la terapia con tale farmaco (Feldman et al., 2005), che inducono a ipotizzare uno squilibrio della dopamina in alcuni pazienti, nei quali il farmaco stimolerebbe un sistema dopaminergico meso-striatale già di per sé iperattivo (Graham et al., 2011).

### 1.6.5 Abuso di sostanze

Il disturbo da abuso di sostanze (SUD) è una modalità patologica d'uso della sostanza per scopi diversi da quelli terapeutici e che determinano compromissione funzionale e/o rischi nei successivi 12 mesi; si differenzia dalla dipendenza da sostanze in quanto questa contempla un fenomeno di tolleranza della sostanza, ricerca e uso continuativo nonostante la conoscenza dei rischi ad essa associati e i ripetuti tentativi di interruzione. L'associazione di ADHD e SUD è stata rilevata per lungo tempo (Charach et al., 2011; Biederman et al., 2008; Elkins et al., 2007); comuni meccanismi neurobiologici, quali una disfunzione nella neurotrasmissione dopaminergica, deficit nell'inibizione della risposta, alterazioni nel circuito della gratificazione e la condivisione di fattori di rischio genetico potrebbero peraltro spiegare la frequente comorbidità (Frodl, 2010; Lee et al., 2011). Si è reso pertanto necessario valutare la possibilità che gli stimolanti incrementino ulteriormente il rischio per l'insorgenza di tale disturbo.

Non è chiaro se l'uso degli stimolanti aumenti il rischio di abuso di sostanze. Secondo alcuni studi, tali farmaci non avrebbero né effetto di sensibilizzazione né un effetto protettivo, che potrebbe invece venire dalla terapia comportamentale (Molina et al., 2007; Mannuzza et al., 2003; Biederman et al., 2008b); evidenze di una metanalisi suggeriscono un possibile effetto protettivo (Wilens et al., 2003).

I fattori di modulazione del rischio per un successivo SUD in pazienti ADHD sono rappresentati dal genere maschile, dalla presenza e dalla severità del Disturbo di Condotta, del Disturbo Antisociale di Personalità, di comportamenti illegali, che appaiono maggiormente implicati rispetto alla terapia farmacologica (Barkley et al., 2003). Le proprietà euforizzanti e gli effetti di rinforzo del MPH sono riportati solo con l'iniezione intravenosa o l'inalazione nasale e non con la somministrazione orale, mentre per la dexamfetamina i risultati sono conflittuali (Volkow & Swanson, 2003). Sono stati riportati casi di misuso o diversione in adolescenti e giovani adulti in Nord America per migliorare le performance accademiche o nel contesto di un SUD (Wilens et al., 2008).

Le preparazioni a rilascio prolungato risultano meno suscettibili alla diversione e l'atomoxetina non sembra associata al rischio di disturbo da abuso di sostanze; pertanto potrebbe essere utilizzata nei casi ad alto rischio (Jasinski et al., 2008), quali un'anamnesi familiare positiva per il disturbo, in cui il MPH a rilascio immediato ha una controindicazione relativa. L'uso della cannabis non rappresenta necessariamente una controindicazione alla prescrizione degli stimolanti, mentre la cocaina può costituire un importante rischio a causa della condivisione di effetti sul sistema dopaminergico (Graham et al., 2011).



### 1.6.6 Epilessia e convulsioni

In studi prospettici, retrospettivi, e di sorveglianza post-marketing, l'incidenza di convulsioni in pazienti ADHD non epilettici non è risultata differente tra i pazienti in farmacoterapia con metilfenidato o atomoxetina e quelli sotto placebo (McAfee et al., 2008; Wernicke et al., 2007).

Un maggiore rischio per convulsioni si può avere con l'associazione a una politerapia antiepilettica, a una condizione di ritardo mentale, a deficit neurologici, a malattie metaboliche, ad anomalie congenite e ad altri disturbi dello sviluppo (McAfee et al., 2008), mentre i bambini ADHD senza manifestazioni convulsive che presentano *spikes* rolandici non sembrano esposti al rischio (Holtmann et al., 2003).

Il metilfenidato è risultato efficace e sicuro in bambini ADHD con epilessia, nonché privo di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche con i farmaci antiepilettici (Koneski et al., 2011; Gucuyener et al., 2003; Markowitz et al., 2001); per quanto riguarda l'uso di amfetamine e atomoxetina in pazienti con ADHD e epilessia, i dati risultano insufficienti e gli studi effettuati ricchi di fattori confondenti. Si sottolinea, inoltre, il rischio di tossicità epatica derivante dall'associazione tra atomoxetina e farmaci antiepilettici, che dunque richiede un monitoraggio clinico costante (Graham et al., 2011).

### 1.6.7 Sintomi psicotici

Sono stati riportati casi di sintomi psicotici (e dunque non di un pieno disturbo psicotico di nuova insorgenza), i quali includevano allucinazioni o deliri avvenuti in piena coscienza, non associati a febbre né alla fase di transizione da o nel sonno, sintomi di mania, ipomania e stati di agitazione (Graham et al., 2011). Secondo l'analisi dell'FDA i sintomi sono risultati transitori e di severità tale da non richiedere ospedalizzazione o trattamento (Molina et al., 2001). Questi eventi possono verificarsi fino al 10% degli undicenni nella popolazione generale, mentre la prevalenza di sintomi psicotici riportata in bambini ADHD trattati farmacologicamente è dello 0,19% (Poulton et al., 2000; Faraone et al., 2007b). Secondo la *review* dell'FDA sui farmaci per l'ADHD, il tasso maggiore di eventi avversi di tipo psicotico è legato al MPH assorbito per via trans dermica, seguito da dexanfetamina e atomoxetina; non sono stati riportati eventi da Sali di amfetamina; al contrario per il MPH assunto per via orale non sono stati riportati eventi di questo tipo (Graham et al., 2011).

## **1.7 Metilfenidato: Effetti sulla crescita e sulla maturazione puberale.**

### **Potenziati meccanismi implicati**

Uno degli effetti indesiderati più comune degli stimolanti è la diminuzione dell'appetito ed il possibile rallentamento della crescita staturale. Il meccanismo con cui gli stimolanti condizionano negativamente la crescita non è stato ancora completamente chiarito. I potenziali meccanismi che giustificano un possibile ritardo della crescita includono effetti diretti sul SNC, sui fattori di crescita epatici così come un effetto diretto sulla cartilagine.

La diminuzione dell'appetito, effetto indesiderato tra i più frequenti, e la conseguente riduzione dell'apporto calorico, rappresenta una delle possibili cause del rallentamento della crescita (Vitiello 2008). Un adeguato apporto proteico risulta peraltro fondamentale per una normale secrezione e una corretta omeostasi dell'ormone della crescita.

#### **1.7.1 MPH e ormone della crescita (GH)**

Altre ipotesi attribuiscono specificamente all'effetto dopaminergico degli stimolanti la possibilità di sopprimere la secrezione dell'ormone della crescita (GH).

La secrezione di GH è regolata attraverso un complesso sistema di controllo neuroendocrino prevalentemente attraverso i due ormoni ipotalamici: l'ormone di rilascio del GH (GHRH) e la somatostatina (SS), che esercitano rispettivamente un'azione stimolatoria e inibitoria sulle cellule somatotrope. Tali neuro-ormoni ipotalamici vengono modulati da una serie di neurotrasmettitori, tra i quali giocano un ruolo particolare quelli noradrenergici e colinergici (Muller et al. 1999).

La secrezione di GH è pulsatile, con un ritmo di pulsazione ultradiano con una frequenza di circa 2 ore. Il meccanismo che regola la pulsilità del GH non è ancora completamente conosciuto. E' verosimile che nell'adulto contribuiscano numerosi fattori tra i quali fattori nutrizionali, tiroidei, steroidei, renali ed epatici, ma l'aumento spontaneo della secrezione di GH è verosimilmente maggiormente correlato alla funzionalità delle stesse cellule ipotalamiche nel promuovere e sostenere dei potenziali d'azione fasici. Il pattern di rilascio spontaneo del GH nelle 24 ore si modifica con l'età. Ciò è stato dimostrato sia in studi sul modello animale che sull'uomo.

Studi in cui un elevato numero di ragazze e ragazzi prepuberi e in età puberale sono stati valutati relativamente alla secrezione di GH non hanno mostrato una correlazione tra l'età e la secrezione del GH nei bambini prepuberi (supportando l'ipotesi che le gonadotropine non influenzano la crescita e la secrezione del GH durante l'età infantile), mentre durante la pubertà è stato riscontrato un elevato aumento della secrezione di GH in entrambi i sessi. Tale cambiamento è risultato comunque *distinto per genere*, in quanto l'aumento nella secrezione di GH si verificava più precocemente nelle femmine (stadio puberale 2-4) rispetto ai maschi (stadi 3-4), parallelamente alle curve della velocità di crescita specifiche per genere. Successivamente alla crescita lineare è stato evidenziato un pattern periferico di secrezione del GH simile a quello dei bambini in età prepubere nonostante le elevate concentrazioni di testosterone (Martha et al., 1989).

Tra i vari sistemi di regolazione neuroendocrina, un ruolo di particolare rilevanza nel controllo della secrezione del GH viene svolto dalla via dopaminergica tuberoinfundibolare che innerva l'eminenza mediana, area in cui i neurotrasmettitori e i neuropeptidi vengono rilasciati nel circolo portale ipofisario. Nell'uomo, gli agonisti diretti della dopamina quali apomorfina e bromocriptina o agonisti indiretti quali l'amfetamina, determinano in acuto un aumento del rilascio di GH e un aumento del GH in risposta al GHRH, ma possono altresì ridurre la risposta del GH in caso di ipoglicemia insulino-indotta, o somministrazione di levodopa o arginina per infusione.

Allo stesso modo, sebbene la somministrazione acuta di MPH (orale o parenterale) possa indurre un incremento dell'ormone della crescita (Schultz et al. 1982; Shaywitz et al. 1990; Udo de Haes Ji et al. 2007; Weizman et al. 1987), la somministrazione cronica sembra ridurre i livelli plasmatici di GH (Shaywitz et al. 1990; Toren et al. 1997; Weizman et al. 1987). Tali dati possono essere spiegati in relazione all'abilità della dopamina di stimolare il rilascio sia di GHRH che di somatostatina dall'ipotalamo e dalla differente sensibilità dei neuroni che secernono SS o GHRH alla stimolazione dopaminergica in relazione al tono dopaminergico endogeno.

Lurie and O'Quinn (1991) hanno revisionato 21 studi in cui veniva esaminata la risposta del GH al trattamento in acuto con stimolanti. In 18 di questi studi è stato riscontrato un aumento della secrezione del GH in seguito all'assunzione di stimolanti sia nei pazienti con ADHD che nei controlli. In contrasto ai dati ottenuti dopo la somministrazione in acuto, la maggior parte degli studi condotti con trattamento in cronico in soggetti ADHD maschi, non hanno evidenziato effetti sul GH. Due studi hanno evidenziato una riduzione nella secrezione del GH, otto non hanno riportato alcun effetto.

Altre misure di GH come il GH sierico nelle 24 ore o la secrezione associata al sonno possono rappresentare ulteriori parametri fisiologici correlabili alla crescita. In due studi non è stato riscontrato nessun cambiamento dei suddetti parametri dopo assunzione cronica di Metilfenidato mentre in uno è stato evidenziato un modesto aumento della secrezione di GH associata al sonno dopo 1 anno o più di trattamento con stimolanti.

E' verosimile che gli effetti degli stimolanti sulla crescita siano mediati dagli effetti del GH sui tessuti cartilaginei. Il GH stimola la produzione di somatomedina-C (insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) dal fegato, che a sua volta stimola la crescita cartilaginea nei tessuti ossei. Ci sono inoltre degli effetti diretti del GH sulla cartilagine, ma i livelli di IGF-1 riflettono in gran parte l'adeguatezza della produzione del GH. I livelli di Somatomedina C, esaminati in 4 studi, non sono risultati alterati in pazienti trattati in cronico con stimolanti.

Kilgore et al. (1979) hanno inoltre riscontrato che Pemolina, Metilfenidato e Metamfetamina inibiscono in vitro l'uptake di solfato da parte della cartilagine, suggerendo così un'interferenza sul metabolismo cartilagineo come possibile meccanismo di rallentamento della crescita.

Per quanto riguarda l'ipotesi che l'effetto degli stimolanti sulla crescita si attenui col passare del tempo, sono disponibili evidenze precliniche relative a un cambiamento nel tempo della disponibilità dei recettori dopaminergici nel trattamento continuato con MPH. Nei ratti, 2 mesi di trattamento con MPH diminuiva la disponibilità dei recettori dopaminergici D2, ma tale decremento si normalizzava in 8 mesi di trattamento (Thanos et al., 2007). In un altro studio Adriani et al. (2006) hanno evidenziato che l'esposizione al MPH in ratti adolescenti determinava solo cambiamenti transitori nei parametri ormonali nel contesto di un miglioramento duraturo della plasticità neurocomportamentale.

In uno studio su bambini ADHD in fase prepubere, il MPH causava un lieve transitorio decremento sierico delle concentrazioni di IGF-1 e IGF-binding protein-3 nei primi 4 mesi di trattamento con successiva normalizzazione nel trattamento continuativo per 16 mesi (Bereket et al., 2005). In tale studio i cambiamenti nei livelli di IGF-1 risultavano peraltro correlati parallelamente ai cambiamenti nello z score del peso, con variazioni comunque non significative di tale parametro e successiva normalizzazione.

### **1.7.2 MPH e Prolattina (PRL)**

Stessi effetti discordanti sono stati osservati anche per la prolattina (Shaywitz et al., 1990).

La prolattina viene principalmente secreta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore, e la sua secrezione, spontaneamente elevata, è prevalentemente controllata da fattori inibitori prodotti dall'ipotalamo, il più importante dei quali è la dopamina che agisce attraverso i recettori D2 presenti nelle cellule lattotrope.

Dato che la prolattina interferisce, rallentando o bloccando, lo sviluppo sessuale (Lasaga & Debeljuk 2011), il trattamento con MPH potrebbe interferire con l'esordio della pubertà. D'altra parte, l'azione specifica del MPH sulla modulazione della ricattura della dopamina, principale mediatore chimico della trasmissione neuronale, potrebbe anche interferire con il ritmo circadiano dell'ormone che rilascia la gonadotropina (Gn-RH), responsabile della maturazione sessuale sia nei maschi che nelle femmine (Novaira et al. 2011).

Lurie and O'Quinn (1991) nella loro revisione hanno esaminato 13 studi relativi alla risposta della prolattina al trattamento acuto con stimolanti con risultati discordanti a favore di un aumento o decremento della prolattina successivamente al trattamento con stimolanti. Limitate evidenze sostengono che il trattamento con amfetamina nel lungo termine determini una riduzione della secrezione della prolattina, mentre due studi con MPH non hanno evidenziato alcun effetto (Schultz et al. 1982, Garfinkel et al., 1986)

Dati preliminari a supporto degli effetti degli stimolanti sulla maturazione puberale, provengono da studi sui ratti (Adriani et al., 2006; Chatterjee-Chakrabarty et al., 2005) ottenendo peraltro risultati discordanti. Adriani et al. hanno dimostrato che l'esposizione al MPH nel ratto adolescente causa cambiamenti transitori nei parametri ormonali e riproduttivi, mentre Chatterjee-Chakrabarty et al. sostengono che la somministrazione cronica di MPH durante l'adolescenza alteri la maturazione puberale influenzando negativamente sulla maturazione dell'asse riproduttivo femminile ritardando il rilascio di LH ipofisario interferendo conseguentemente sulla follicologenesi ovarica.

In conclusione, gli stimolanti sembra determinino modesti effetti sulla crescita (peso e altezza). Diversi meccanismi possono spiegare un deficit di crescita indotto dagli stimolanti ma, sebbene siano stati osservati effetti in acuto sul GH e sulla prolattina, la mancanza di risultati costanti sugli effetti nel lungo termine suggerisce che queste vie possano avere un ruolo limitato nel spiegare completamente i meccanismi sottostanti.

## 1.8 Il Progetto ADDUCE

Il Metilfenidato è un farmaco disponibile in Europa sin dagli anni '50. Sorprendentemente, per un farmaco così ampiamente utilizzato, i dati di sicurezza nel lungo termine risultano ancora incompleti. Ciò può essere spiegato, da una parte, con il fatto che al momento dell'immissione in commercio gli enti regolatori avevano disposizioni meno rigide rispetto a quelle attuali e, dall'altra, con il fatto che la maggior parte degli studi clinici si sono concentrati sulla valutazione dell'efficacia, soprattutto nel breve termine, fornendo ottimi dati sull'efficacia clinica ma dati di sicurezza limitati.

Nel 2007, la Commissione Europea ha pertanto richiesto alla Commissione per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) maggiori informazioni sulla sicurezza dell'uso del MPH. A Gennaio 2009 il CHMP ha concluso che i benefici legati all'assunzione di tale farmaco sono superiori ai rischi, ma sono necessari più dati per definire gli esiti di una terapia a lungo termine (> 1-5 anni).

Per tale ragione, nell'ambito del 7° Programma Quadro, *l'European Child and Adolescent Psychopharmacology Network (ECAPN)* ha proposto una serie di studi multicentrici di farmacovigilanza con l'obiettivo di valutare gli eventi avversi a lungo termine (neurologici, psichiatrici, cardiovascolari, sull'accrescimento) del metilfenidato. Contestualmente, il consorzio **ADDUCE (ADHD Drugs Use Chronic Effects)**, ha perciò sviluppato un programma di ricerca finalizzato a individuare le carenze degli studi finora realizzati, raccogliere dati di alta qualità e rispondere ai quesiti clinici e scientifici ancora aperti sugli effetti del metilfenidato nel lungo termine.

Il progetto si basa sulla stretta collaborazione tra specialisti con diverse competenze: neuropsichiatri infantili, cardiologi, farmacologi, pediatri, statistici e nel suo insieme, si articola in 10 diversi sotto-progetti (*work packages*) attraverso tre principali metodi farmaco-epidemiologici:

- a) Studio di coorte retrospettivo utilizzando database preesistenti;
- b) Studio di coorte longitudinale prospettico con appropriati gruppi di controllo;
- c) Studio di comparazione *cross-sectional* in pazienti che assumono metilfenidato da almeno tre anni.

Lo studio prospettico costituisce il sotto-progetto n°3 (*work package 3*): “*Studio naturalistico di farmacovigilanza, multicentrico, europeo, della durata di due anni, sulla sicurezza a lungo termine del Metilfenidato in bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni*”.

All'interno di tale studio, con un disegno prospettico, naturalistico, longitudinale, condotto in quattro paesi europei (Italia, Gran Bretagna, Germania e Ungheria) vengono confrontati:

- 800 pazienti affetti da ADHD a cui viene prescritto Metilfenidato per la prima volta (**gruppo 1**)
- 400 pazienti affetti da ADHD che non assumono trattamento farmacologico (**gruppo 2**)
- 400 fratelli non ADHD (**gruppo 3**)

Al fine di rendere lo studio il più naturalistico possibile sono stati ammessi a partecipare soggetti con ADHD che presentino qualsiasi comorbidità psichiatrica o fisica e che assumano qualsiasi terapia farmacologica ad eccezione di dexamfetamina e atomoxetina.

**L'obiettivo primario** è quello di valutare se l'uso nel lungo termine di Metilfenidato sia associato al rischio di insorgenza di possibili eventi avversi su crescita e sviluppo, effetti sul sistema neurologico, cardiovascolare ed effetti psichiatrici.

- Gli **effetti sulla crescita** includono: velocità di crescita e SDS della velocità di crescita, dell'altezza, del peso, del BMI e lo sviluppo puberale (*Tanner staging*).

- **Effetti cardiovascolari**: aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

- **Effetti psichiatrici**: effetti sui sintomi di ADHD e di Disturbo Oppositivo Provocatorio, funzionamento globale, eventuali sintomi depressivi, ideazione suicidaria, labilità dell'umore, sintomi psicotici, tic e uso di sostanze.

- **Effetti neurologici**: disturbi del sonno e del movimento.

Il protocollo prevede che i partecipanti dei tre gruppi siano seguiti mediante lo stesso protocollo durante tutto lo studio. Le visite sono state programmate all'arruolamento (*baseline*) e successivamente al 6, 12 e 24 mese per verificare l'efficacia del trattamento e i possibili eventi avversi. E' stata inoltre programmata una breve visita al 18 mese per monitorare peso, altezza, pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

Nell'ambito del progetto ADDUCE si inserisce anche il sotto-progetto ADDUCE-5 (Work Package 5), coordinato, a livello europeo, dall'Università degli Studi di Cagliari.

Obiettivo primario di tale progetto è verificare se il trattamento con metilfenidato sia associato ad un aumento statisticamente significativo di effetti avversi sulla crescita e la maturazione puberale, analizzando i dati raccolti all'interno dello studio prospettico (*Work package 3*) e i dati ricavati da database pre-esistenti (*Work package 2*).

Tale sotto-progetto include anche un monitoraggio della crescita più approfondito in un sottogruppo di pazienti (*"The Bone Age Substudy"*). Per un piccolo gruppo di soggetti italiani (target = 70) che già partecipano allo studio osservazionale, è stata infatti prevista una più accurata valutazione dei parametri auxologici e della maturazione puberale attraverso una visita specialistica da parte di un endocrinologo pediatrico e il monitoraggio dell'età ossea tramite radiografie seriate della mano e del polso sinistro.



## 2 REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

### 2.1 Obiettivi

Obiettivo principale di questo lavoro è stato quello di effettuare una revisione dei principali studi di letteratura sugli effetti del Metilfenidato (MPH) sulla crescita nel lungo termine, in soggetti ADHD in età evolutiva, con particolare attenzione agli effetti su altezza, peso e maturazione puberale. E' stata inoltre effettuata una ricerca rispetto al possibile impatto del Metilfenidato sull'età ossea, il metabolismo osseo e la composizione corporea.

La ricerca è stata in particolare finalizzata a trovare una risposta ai seguenti quesiti:

- La terapia con stimolanti è associata ad un significativo deficit di crescita nei soggetti ADHD?
- La dose, la durata del trattamento, la formulazione (rilascio immediato vs rilascio prolungato), la precedente esposizione al trattamento, la continuità della terapia ("vacanze terapeutiche" vs terapia continuativa) o la *compliance* al trattamento possono in qualche modo modulare gli effetti del metilfenidato sulla crescita?
- I possibili effetti sulla crescita sono influenzati dal sesso o dall'età?
- Gli effetti degli stimolanti sulla crescita si presentano in modo differente in relazione ai parametri auxologici basali dei soggetti che iniziano la terapia?
- Gli effetti sulla crescita si attenuano o si ha una remissione completa con la sospensione della terapia?
- L'ADHD per sé è correlato ad un alterato *pattern* di crescita?
- In che modo gli stimolanti interferiscono sulla maturazione puberale?
- In che modo gli stimolanti interferiscono sulla composizione corporea e il metabolismo osseo?

## **2.2 Metodi**

### **2.2.1 Tipo di Partecipanti**

Ai fini della selezione degli studi sono stati stabiliti i seguenti criteri di inclusione e di esclusione.

#### *Criteri di inclusione:*

- Studi che indagano gli effetti del metilfenidato sulla crescita e lo sviluppo puberale in bambini ( $\geq 6$  e  $< 12$  anni) e adolescenti ( $\geq 12$  e  $< 18$  anni) affetti da ADHD;
- La diagnosi di ADHD è stata formulata sulla base dei criteri standardizzati del DSM (IV o precedenti versioni) o ICD (10 o precedenti versioni). Possono essere inoltre inclusi gli studi in cui la diagnosi di ADHD sia stata effettuata sulla base dei criteri diagnostici validi al tempo di pubblicazione dello studio;
- Studi in cui il Metilfenidato viene somministrato in mono-terapia o studi in cui vengono esaminati più stimolanti insieme qualora non sia possibile distinguere il metilfenidato dagli altri stimolanti.

#### *Criteri di esclusione:*

- Studi condotti esclusivamente su soggetti adulti ( $>18$  anni);
- Studi che indagano esclusivamente gli effetti di amfetamine o altri psicostimolanti diversi dal Metilfenidato.
- Non sono state volutamente inserite limitazioni rispetto al tipo di ADHD, alla presenza di comorbidità, al genere o lo stato socio-economico dei partecipanti agli studi.

### **2.2.2 Tipo di studi**

Ai fini della presente revisione è stato ritenuto opportuno includere i seguenti tipi di studi: studi clinici randomizzati e studi osservazionali, retrospettivi o prospettici che esaminino gli effetti del metilfenidato sulla crescita e sulla maturazione ossea e puberale con un tempo di follow up minimo di almeno 6 mesi.

### 2.2.3 Misure di outcome

*Misure di outcome primari:*

- Parametri auxologici standardizzati: Z score dell'altezza, del peso, del BMI e della velocità di crescita.

*Misure di outcome secondari:*

- Variazione dei valori assoluti di peso o altezza, percentili di peso e altezza, differenza tra valori attesi e valori osservati dei parametri auxologici ai differenti tempi di follow up;
- Ritardo nella maturazione puberale o cambiamenti nella composizione corporea (massa grassa e magra, distribuzione del grasso corporeo, densità minerale ossea) misurata attraverso l'assorbimetria a doppio raggio;
- Influenza di variabili quali età all'inizio del trattamento, sesso, durata e continuità del trattamento, condizione di drug naïve, posologia del farmaco.

### 2.2.4 Strategia di ricerca

La ricerca bibliografica è stata effettuata attraverso le seguenti banche dati:

- PubMed
- MEDLINE via Ovid SP
- EMBASE via Ovid SP
- PsycINFO via Ovid SP

Sono state utilizzate le seguenti parole chiave come *medical subject headings* [MeSH] e come parole di testo libere:

**“MPH”:** *Methylphenidate OR methylphenidate hydrochloride OR methylphenidate hcl OR metadate OR Medikinet OR methylin OR Ritalin OR equasym OR daytrana OR concerta*

**“Effetti avversi”:** *adverse effects OR adverse reaction OR adverse reactions OR side effect OR side effects OR untoward effect OR untoward effects OR adverse drug experience OR adverse drug experiences OR adverse drug reaction OR adverse drug reactions OR drug experience report OR drug experience reports OR toxic reaction OR toxic reactions OR toxic effect OR toxic effects OR complication OR complications OR undesired effect OR undesired effects OR unwanted drug effect OR unwanted drug effects OR “drug toxicity” OR “adverse drug reaction” OR “unwanted drug effects”]*

**“ADHD”:** *hyperkinetic syndrome OR hyperactivity disorder OR hyperactive child syndrome OR childhood hyperkinetic syndrome OR attention deficit hyperactivity disorders OR attention deficit hyperactivity disorder OR adhd attention deficit hyperactivity disorder OR addh OR overactive child syndrome OR attention deficit hyperkinetic disorder OR hyperkinetic disorder OR adhd OR attention deficit disorder hyperactivity OR attention deficit disorders hyperactivity OR child attention deficit disorder OR hyperkinetic syndrome OR syndromes hyperkinetic OR hyperkinetic syndrome childhood*

**“CRESCITA”:** *“growth velocity” OR “growth spurt: AND “height “ or “stature”: AND “adult height” OR “adult stature” OR definitive stature”*

In tutte le banche dati sono stati ricercati solo gli articoli originali escludendo revisioni o altri tipi di pubblicazioni. In un secondo tempo, tutte le voci bibliografiche degli studi ritrovati e quelle di revisioni precedentemente pubblicate sono state esaminate manualmente.

### **2.2.5 Estrazione dei dati**

All'interno di una tabella standardizzata sono stati raccolti per ognuno degli studi inclusi nella revisione i seguenti dati:

- Primo autore, anno di pubblicazione, localizzazione geografica, numero di centri coinvolti, disegno dello studio, dimensione del campione, criteri diagnostici, criteri di inclusione ed esclusione;
- Caratteristiche dei partecipanti quali genere, media e range per età, presenza di eventuali comorbidità, numero di drop out, condizione di drug naive o esposizione a precedenti trattamenti farmacologici;
- Caratteristiche degli interventi quali posologia media giornaliera, posologia pro kg/die o range di dose o dose cumulativa;
- Durata del follow up e misure di *outcome*.

### **2.2.6 Analisi dei dati**

Considerata la significativa eterogeneità degli studi inclusi, è stato possibile condurre prevalentemente una revisione qualitativa dei dati di letteratura attraverso un'analisi descrittiva

degli studi, delle caratteristiche della popolazione inclusa, degli *outcome* e delle variabili principali evidenziando i possibili limiti metodologici.

Laddove possibile è stata effettuata un'analisi quantitativa confrontando i parametri auxologici dei soggetti prima e dopo l'inizio del trattamento farmacologico con Metilfenidato. Tali confronti sono stati effettuati utilizzando il software RevMan nella versione 5.2 e presentati graficamente attraverso dei *forest plot* per una più immediata identificazione delle caratteristiche di eterogeneità, esaminata attraverso il parametro di  $I^2$ .

### 2.2.7 Risultati della ricerca

Dalla combinazione dei risultati ottenuti dalle differenti strategie di ricerca, dopo un'attenta valutazione di titoli e *abstract* e aver rimosso studi duplicati o studi che non riportavano dati pertinenti alla crescita, sono stati identificati 56 potenziali articoli, 4 dei quali sono stati esclusi perché condotti solo su popolazione adulta (Hechtman et al. 1984; Klein and Mannuzza 1988; Kramer et al. 2000; Peyre et al., 2013), 2 sono stati esclusi perché analizzavano solo dati pertinenti al peso senza considerare l'altezza (Holtkamp et al., 2004; Safer et al., 1972), 2 perché seguivano i pazienti per un periodo di tempo inferiore ai 6 mesi (Schachar et al., 1997; Gurbuz et al., 2015) e altri 7 perché non riportavano dati precisi su peso e altezza, le misure di outcome non erano chiare o gli autori non consideravano l'effetto del farmaco sulla crescita o non riportavano adeguati criteri diagnostici (Oettinger et al., 1977; Millichap et al., 1978; Spencer et al., 1998; Hoare et al., 2005; Nikles et al., 2007; Hanc et al., 2008; Hanc et al., 2012). Sono stati inoltre esclusi due studi condotti su soggetti che assumevano in concomitanza una terapia con ormone della crescita (Miller et al., 2014; Renes et al., 2012) e uno studio condotto in soggetti in età prescolare, inferiore ai 6 anni di età (Swanson et al., 2006). Questi articoli sono stati comunque presi in considerazione ai fini della discussione.

Complessivamente, quindi, **38** studi, pubblicati in trentasette articoli originali, hanno risposto ai criteri di inclusione per questa revisione sistematica.

## 2.3 RISULTATI

Le tabelle I e II riassumono le caratteristiche principali dei 38 studi inclusi nella revisione. Uno studio è stato elencato due volte poiché faceva riferimento a due popolazioni distinte all'interno dello stesso articolo (Biederman et al., 2010)

Gli studi sono stati condotti tra il 1970 e il 2011 e pubblicati tra 1973 e il 2014.

La maggior parte degli studi è stata condotta negli Stati Uniti d'America, uno studio è stato condotto in Canada (Charach et al., 2006), tre in Australia (Poulton & Cowell 2003; Poulton et al., 2012; Poulton et al., 2013), due in Norvegia (Sund & Zeiner 2002; Zeiner et al., 1995) uno in Spagna (Durà-Travè et al., 2012), uno in Turchia (Bereket et al. 1995), uno in Italia (Germinario et al. 2013), uno in Cina e uno tra i più recenti in Corea (Kim et al., 2014).

Alcuni studi erano multicentrici (Spencer et al., 2006; Findling et al. 2009; Faraone et al., 2007; Swanson et al., 2007; Lisska et al., 2003; Germinario et al., 2013) con un numero minimo di 2 centri ed un massimo di 44.

La popolazione clinica arruolata include complessivamente 6385 bambini e adolescenti con diagnosi di ADHD (range= 10-1758; media= 168.02; d.s.=287.2; mediana= 82.5), 4420 dei quali ha ricevuto un trattamento farmacologico con metilfenidato. Laddove specificato (36 su 38 studi), circa l'81% dei soggetti è di genere maschile, il 19% di genere femminile. Solamente due studi sono stati condotti su una popolazione esclusivamente di genere femminile (Biederman et al., 2003; Biederman et al., 2010); peraltro nei due studi è stata esaminata la stessa popolazione a due differenti tempi di follow up dall'inizio del trattamento con stimolanti, dopo 4 anni nel primo studio e dopo 10 nel secondo. I dati relativi all'impatto del Metilfenirato sulla crescita sono disponibili per 3790 soggetti (range= 8-370; media= 99.73; d.s.= 85.01; mediana= 76). Sono stati esclusi i soggetti per cui non erano disponibili le misure di crescita o che son stati persi al follow up.

L'età dei partecipanti all'inizio degli studi risulta compresa tra i 3 e i 17 anni. Ventidue studi hanno selezionato una popolazione tendenzialmente in età prepubere (inferiore ai 13 anni, età media: 8.57, d.s: 0.77), mentre i restanti sedici studi hanno incluso all'interno dello studio sia bambini che adolescenti fino ai 18 anni.

Pochi studi hanno tenuto conto dello sviluppo puberale utilizzando la classificazione secondo gli stadi di Tanner (Tanner & Whitehouse, 1976). Zhang e coll. (Zhang et al., 2010)

hanno specificamente incluso nel campione solo soggetti che non avevano ancora iniziato lo stadio II. Gadow et al., (1999) descrivono un campione di soggetti prepuberi al momento dell'arruolamento nello studio placebo-controllato precedente allo studio in aperto, senza specificare lo stadio puberale al momento del follow-up finale. Anche nello studio di Mattes&Gittleman (1983) e in quello di Bereket et al., (2005) è specificata l'inclusione di soggetti in stadio prepuberale. Zachor et al. (2006), utilizzano invece un sistema semplificato per definire l'età prepubere considerando appartenenti a tale stadio i soggetti di età compresa tra i 4,5 e 8,5 anni di età, mentre i soggetti dagli 8,5 ai 19 anni sono stati considerati in fase puberale o post-puberale. Nello studio di Biederman et al. 2003 e di Spencer 1996, rispettivamente le adolescenti e gli adolescenti tra i 6 e 17 anni sono stati suddivisi sulla base dello sviluppo puberale in tre stadi di Tanner (2-3: "peluria pubica", 3-4: "peluria ascellare", 4-5: "menarca/adrenarca") e confrontati a soggetti di controllo tenendo conto dello stadio di maturazione puberale. Anche nello studio di Poulton et al. 2013 l'impatto della terapia farmacologica sullo sviluppo puberale è stato valutato attraverso la stadiazione di Tanner. La recente pubblicazione di Greenfield et al., 2014 che riesamina i dati di crescita dello studio MTA alla luce dello stadio di maturazione puberale, utilizza per il confronto dei gruppi la metodica di Tanner.

### ***Disegni degli studi e durata dei follow-up***

La maggior parte degli studi sono di tipo osservazionale, per 11 dei quali è specificato un disegno retrospettivo, undici studi hanno un disegno prospettico, 3 studi risultano parzialmente retrospettivi combinando dati ricavati dalle cartelle cliniche e dati acquisiti durante follow up longitudinali, 5 studi sono di tipo cross-sectional.

Alcuni studi hanno confrontato il campione clinico con un gruppo di controllo per una popolazione complessiva di 2383 soggetti di controllo (range = 23-394; media= 62.71; DS= 95.19; mediana = 25). Gli studi di Spencer et al. (1996) e Biederman et al. (2003) e il successivo studio di follow up a 10 anni condotto dallo stesso gruppo di ricerca (Biederman et al., 2010) hanno confrontato il campione in trattamento con un gruppo di controllo rappresentato da soggetti normali (Biederman et al., 2010). Anche altri 5 studi (Harstad et al., 2014; Poulton et al. 2013; Swanson et al., 2007; Kalachnik et al., 1982; Lisska et al., 2003) hanno utilizzato controlli sani per il confronto con la popolazione clinica in trattamento farmacologico, tuttavia nessuno degli studi presentava un disegno randomizzato controllato. Altri studi hanno invece utilizzato per il confronto soggetti ADHD non trattati farmacologicamente (Zhang et al., 2010; Zeiner et al., 1995; Safer et al., 1973) o che avessero sospeso la terapia per un pausa terapeutica (Klein et al., 1988) o per altri motivi (Quinn-Rapoport 1975).

Altri studi hanno messo a confronto gli effetti del metilfenidato con quelli di altri farmaci quali amfetamine (Pliszka et al., 2006; Sund & Zeiner 2002; Gross et al., 1976), desipramina/imipramina (Spencer et al., 1992; Gross et al., 1976) o atomoxetina (Germinario et al., 2013).

Lo studio di Swanson et al., (2007) analizza i parametri auxologici del campione arruolato nello studio MTA. Lo studio MTA è uno studio a lungo termine che ha confrontato e seguito nel tempo, 579 bambini ADHD tra 7 e 9 anni assegnati in maniera randomizzata a uno dei ben noti quattro gruppi "*trattamento non farmacologico*", "*trattamento di routine*", "*intervento combinato (psicoeducativo e farmacologico)*", "*trattamento farmacologico intensivo*" (MTA 2004). Obiettivo principale di tale studio era confrontare l'efficacia dei diversi tipi di trattamento pertanto le analisi sui parametri di crescita costituiscono un obiettivo secondario e sono state effettuate in maniera meno accurata.

Al fine di consentire una più precisa valutazione degli effetti degli stimolanti sulla crescita, il campione arruolato è stato successivamente meglio suddiviso in quattro sottogruppi sulla base dell'esposizione al trattamento nel tempo. Le analisi relative allo studio MTA incluso nella presente revisione (Swanson et al., 2007), si riferiscono pertanto al campione MTA seguito per 36 mesi e così suddiviso: 65 "*non-medicated*" (soggetti drug naive che non risultavano aver assunto stimolanti a nessun follow-up) 88 "*newly medicated*" (bambini drug naive che avevano iniziato ad assumere il farmaco all'entrata dello studio MTA e che risultavano in trattamento ad ogni follow-up), 70 "*consistently medicated*" (bambini che assumevano stimolanti anche nel periodo di 30 giorni prima dell'ingresso nello studio e ad ogni follow-up continuavano ad assumerlo) and 147 "*inconsistently medicated*" (bambini che risultavano assumere il farmaco ad alcuni ma non a tutti i follow-up). Ai follow-up dei mesi 24 e 36 sono state ottenute anche le misure di peso e altezza di un gruppo di 213 bambini reclutato tra il gruppo di confronto normativo locale (LNCG, local normative comparison group).

Pochi studi hanno specificato le possibili comorbidità tra i criteri di inclusione. Le comorbidità più frequentemente associate all'ADHD quali il Disturbo Oppositivo Provocatorio o il Disturbo della Condotta, Tic Disturbi d'ansia e Disturbi dell'Apprendimento sono state esplicitamente incluse in cinque studi (Gadow et al., 1999; Germinario et al., 2013; Zeiner et al., 1995; Zhang et al., 2010; Kim et al., 2014). In alcuni studi viene esplicitamente indicata l'esclusione di soggetti affetti da disturbi psichiatrici o internistici maggiori (Satterfield et al., 1979; Scherts et al., 1996 e Wilens et al., 2003; Biederman et al. 2003, Spencer et al., 1996; Vincent et al., 1990).

La maggior parte degli studi ha incluso nel campione soggetti precedentemente esposti a trattamenti con psicostimolanti o in corso di trattamento, mentre altri hanno studiato popolazioni



miste. Undici studi hanno invece incluso nel campione esclusivamente soggetti *drug naive* (Bekeret et al., 2005; Charach et al., 2006; Germinario et al., 2013; Greenhill et al., 1984; Kim et al., 2014; Lisska et al., 2003; Mattes & Gittelman 1983; Poulton et al., 2012; Poulton & Cowell 2003; Scherts et al., 1996; Kalachnik et al., 1984).

La durata dei follow-up, nei vari studi, variava da un minimo di 11 mesi a 10 anni (media in mesi: 37.28; ds 28.62; mediana 36).

### ***Farmaci e dosaggi terapeutici degli studi***

Tredici studi riguardavano il trattamento con metilfenidato (MPH) e altri stimolanti (amfetamine, pemolina). Uno di questi, (Pliszka et al., 2006) come già detto sopra, confrontava un gruppo di soggetti che aveva preso continuativamente per almeno un anno MPH con uno che era stato trattato con amfetamine.

Gli altri 25 studiavano gli effetti del MPH, di cui due a rilascio transdermico, due nella formulazione OROS, a rilascio osmotico, gli altri comprendevano formulazioni a lento e a breve rilascio; in quattro studi la formulazione non era specificata (Zhang et al., 2010; Kalachnik 1982; Lisska et al., 2003; Millichap & Millichap 1975).

I dosaggi dei farmaci erano riportati in maniera differente a seconda dello studio. Alcuni studi fanno riferimento alla dose cumulativa, altri non specificano le dosi, altri ancora fanno riferimento alla dose media di MPH.

La dose media pro/kg/die varia da un minimo di 0,27-0,64 mg/kg/die (Zhang et al., 2010) ad un massimo di  $1,31 \pm 0,2$  (Durà Travè et al., 2012), risultando complessivamente pari a  $0,83 \pm 0,24$  mg/kg/die per tutti gli studi inclusi. Il range della dose giornaliera di metilfenidato varia a seconda degli studi da un minimo di 6 mg/die ad un massimo di 90 mg/die, con una dose media calcolata considerando tutti gli studi in cui è stata specificata, pari a  $30 \pm 7,6$  mg/die.

Negli studi che hanno valutato gli effetti del MPH a rilascio transdermico, le dosi utilizzate e i tempi di applicazione del cerotto variavano da 9 ore/die a 12 ore/die (Faraone et al., 2007; Findling et al., 2009).

La durata media di esposizione ai farmaci è compresa tra 11,2 mesi e 7,4 anni (dato riportato in 21 studi).

### **Misure di outcome primari**

Le misure di *outcome primario* variano a seconda degli studi e in particolare in relazione al periodo in cui è stato condotto lo studio. Gli studi meno recenti utilizzano più frequentemente come misure di *outcome* i percentili di peso e altezza o il deficit di crescita. In alcuni casi sono stati confrontati anche valori assoluti di peso e altezza (Klein et al., 1988; Lisska&Rivkees 2003; Germinario et al., 2013; Sund&Zeiner 2002; Biederman et al., 2003; Wilens et al., 2003; Spencer et 1996; Zachor et al., 2006; Biederman et al., 2010).

Gli studi più recenti esprimono invece le variazioni di altezza, peso e BMI attraverso parametri standardizzati di *z-score*. Alcuni studi considerano inoltre come *outcome* primario la velocità di crescita durante il follow-up (Greenhill et al., 1984; Safer et al., 1975; Satterfield et al., 1979; Wilens et al., 2003; Zhang et al., 2010; Poulton et al., 2013), due studi la esprimono in deviazioni standard (Lisska & Rivkees 2003; Poulton&Cowell 2003) uno invece considera l'età di raggiungimento del picco (Harstad et al., 2014).

In alcuni studi sono state scelte come misure secondarie di cambiamento i pesi e le altezze assoluti e in percentili, l'indice di malnutrizione, le differenze dei parametri di crescita espressi come rapporto tra peso/altezza al follow-up e peso/altezza attesi.

Lo studio di Poulton e coll. (Poulton et al., 2012) oltre ai parametri di crescita, valuta l'eventuale cambiamento nella composizione corporea (massa magra, massa grassa, distribuzione del grasso corporeo, densità scheletrica) anche attraverso l'uso della densitometria ossea (DXA).

Lo studio di Poulton (2013) e lo studio di Greenfield (2014) esaminano inoltre il possibile impatto del farmaco sulla maturazione puberale utilizzando la stadiazione di Tanner.

Analisi secondarie inoltre, hanno valutato possibili correlati clinici in grado di moderare o mediare l'effetto degli stimolanti sulla crescita, es: il tempo di esposizione al trattamento, la durata del trattamento, la condizione di *drug naive*, la dose del farmaco, la sospensione estiva, l'età, il genere o i parametri auxologici basali (si veda la Tabella III per il riassunto dei risultati).

### 2.3.1 Analisi Qualitativa degli studi inclusi

Complessivamente, sulla base degli *outcome* primari e secondari, dei 38 studi analizzati esattamente la metà degli studi, 19 lavori pubblicati in 19 articoli originali, ha mostrato risultati significativi, a favore dell'ipotesi che il trattamento con psicostimolanti abbia un impatto negativo sulla crescita. La restante metà degli studi ha invece disconfermato tale evidenza.

#### **Studi che mostrano effetti sulla crescita** (Tabella I e III):

Diciannove studi inclusi nella presente revisione evidenziano un impatto significativo degli psicostimolanti sulla crescita (Safer et al., 1973 & 1975; Quinn & Rapoport 1975; Satterfield et al., 1979; Mattes & Gittelman 1983; Klein et al., 1988; Spencer et al., 1992; Charach et al. 2006; Faraone et al., 2007; Lisska&Rivkees, 2003; Poulton&Cowell 2003; Spencer et al., 2006; Swanson et al., 2007; Zhang et al. 2010; Durà-Travé et al., 2012; Poulton et al., 2012; Poulton et al., 2013; Germinario et al., 2013; Kim et al., 2014). Tali studi hanno esaminato complessivamente un campione totale di 3788 soggetti ADHD (di cui 2100 in trattamento con MPH; i dati completi di crescita sono relativi a 2018 soggetti).

La durata dei follow-up variava da un minimo di 11 mesi ad un massimo di 96 mesi (mediana 36 mesi), la durata del trattamento era in media di 3 anni.

Gli studi pubblicati prima del 1992 hanno generalmente utilizzato come misura di *outcome primario* i cambiamenti di peso e altezza misurati come valori assoluti, percentili o deficit di crescita (differenza tra valori osservati e attesi). Gli studi pubblicati più recentemente hanno invece utilizzato più frequentemente misure standardizzate più appropriate quali gli Z score dell'altezza (10 studi), del peso (8 studi), del BMI (4 studi). Alcuni studi hanno valutato i cambiamenti nella crescita come velocità di crescita misurata in cm/anno (Satterfield et al., 1979; Zhang et al., 2010; Poulton et al., 2013) e attraverso il suo parametro standardizzato di Z score (Lisska&Rivkees 2003; Poulton&Cowell 2003). Uno studio ha inoltre esaminato come misura primaria di *outcome* l'impatto del farmaco sulla maturazione puberale (Poulton et al., 2013).

Diciotto studi hanno dimostrato un impatto significativo sull'altezza, sedici anche sul peso e tre nel BMI.

L'effetto sull'altezza è stato messo in relazione con il tempo in dieci studi. In 5 studi l'effetto soppressivo degli stimolanti risulta significativamente maggiore nei primi 6-12 mesi di trattamento per poi tendere ad una successiva normalizzazione (Satterfield et al., 1979; Faraone et al., 2007; Zhang et al., 2010; Poulton et al., 2012; Kim et al., 2014). Altri quattro

studi invece evidenziano un impatto sull'altezza solo in un secondo tempo (Poulton&Cowell 2003), generalmente dopo il 12° mese di trattamento (Germinario et al., 2013) o addirittura dopo il 24° mese (Mattes&Gittelman 1983; Durà-Travè et al., 2012) con un effetto che comunque tende a decrescere dopo il 30° mese. Anche lo studio di Klein 1988 evidenzia una correlazione tra il tempo della misurazione e l'altezza, poiché solo dopo la seconda estate in cui è stata effettuata la pausa terapeutica si registra una differenza tra i gruppi rispetto all'altezza.

Gli stessi studi che hanno esaminato anche la relazione dell'effetto tempo sul peso hanno evidenziato un impatto sul peso più immediato e generalmente maggiore nei primi 12 mesi di terapia, con il raggiungimento di un *plateau* nei periodi di follow up successivi. Mattes&Gittleman (1983) non hanno evidenziato tale correlazione per il peso.

Quattordici studi hanno analizzato un possibile effetto dose-dipendente sulla crescita e sette di questi hanno evidenziato una correlazione positiva rispetto all'altezza, otto per il peso. Negli studi di Safer et al., 1973 e di Quinn & Rapoport del 1983 emerge un effetto sulla crescita per dosi maggiori ai 20 mg/die; nello studio di Charach et al., 2006 l'effetto sull'altezza è evidente in pazienti che assumono posologie  $\geq 2,5$  mg/kg/die al 4 anno di follow up. In uno studio la correlazione tra l'effetto sull'altezza e la dose è significativa solo per i soggetti di genere maschile (Lisska&Rivkees, 2003). Anche nello studio MTA l'effetto su altezza e peso è stato strettamente correlato alla dose (Swanson et al., 2007). Lo studio di Poulton et al., 2013 ha evidenziato un effetto dose correlato alla velocità di crescita nei soggetti più grandi, di età compresa tra i 14 e i 16 anni. Quattro studi che hanno evidenziato un impatto sull'altezza non hanno invece trovato una correlazione significativa con la dose (Schertz et al., 1996; Spencer et al., 1992; Zhang et al., 2010; Dura'-Travè et al., 2012). In altri studi è stata evidenziata una correlazione con la dose per il peso ma non per l'altezza, la posologia giornaliera in questi studi risulta nella media (Satterfield et al., 1979; Mattes&Gittelman 1983; Faraone et al., 2007).

Tre studi hanno trovato una correlazione positiva tra la durata totale di esposizione al trattamento e l'entità della compromissione della crescita (Charach et al., 2006; Zhang et al., 2010; Swanson et al., 2007).

Nella maggior parte degli studi i pazienti effettuavano temporanee sospensioni della terapia legate alle vacanze terapeutiche (sospensione estiva o nei weekend), in uno studio invece le vacanze terapeutiche erano annoverate tra i criteri di esclusione (Dura'-Travè et al., 2012). Due studi hanno evidenziato un *rebound* di crescita legato alla sospensione estiva con recupero sia di peso che di altezza (Safer et al., 1975, Klein et al. 1988). In questo secondo studio la sospensione della terapia durante l'estate ha un impatto positivo sul peso già dopo la prima estate, sull'altezza dopo la seconda. Anche negli studi di Safer (1973) e Satterfield (1979)

la sospensione estiva sembra moderare un effetto sulla crescita con valori di deficit di altezza minori per chi sospende il trattamento nei mesi estivi.

Dei 19 studi che hanno evidenziato un effetto sulla crescita, 8 lavori hanno studiato una popolazione di soli *drug naive*, tre una popolazione mista costituita sia da soggetti *drug naive* che non, mentre gli altri studi hanno incluso nelle analisi soggetti che avevano intrapreso un trattamento farmacologico prima dell'inizio dello studio. Zhang e coll. hanno confrontato un campione di soggetti *drug naive* con uno di bambini che avevano precedentemente assunto stimolanti (Zhang et al., 2010). Solo pochi studi (Zhang et al., 2010; Faraone et al., 2007) hanno confrontato i dati di crescita scorporando il campione in soggetti che non avevano mai assunto terapia (*drug naive*) vs soggetti che avevano in passato assunto terapie con stimolanti, trovando una correlazione positiva.

Tra le caratteristiche dei partecipanti alcuni studi hanno tenuto conto dell'età di inizio trattamento, del sesso e dei parametri auxologici basali come possibili fattori in grado di modulare l'effetto della terapia farmacologica sulla crescita. Valori basali di peso e altezza più elevati si associano a un decremento di peso e altezza più ampio, con una correlazione maggiore per il peso (Mattes&Gittelman 1983; Spencer et al., 1992; Scherts et al., 1996; Faraone et al., 2007). L'età di inizio terapia non è risultata correlata agli effetti sulla crescita in nessuno degli studi inclusi, mentre in relazione al sesso, uno studio ha dimostrato un effetto sul peso più significativo nel genere femminile (Kim et al., 2014).

#### **Studi che non mostrano effetti sulla crescita** (Tabella II e III):

La metà degli studi inclusi nella revisione (n=19) non supportano l'ipotesi di un correlazione tra deficit di crescita e uso di stimolanti. In questi studi, sono stati esaminati (2597) soggetti ADHD (2320 in trattamento con MPH, i dati completi di crescita sono disponibili per 1772 soggetti) e la durata media del trattamento andava da meno di un anno a 7.40 anni e i follow-up duravano da un minimo di 12 mesi ad un massimo di 120 (media 37 mesi, mediana 22.5).

Tre studi hanno seguito nel tempo soggetti *drug naive* (Kalachnik et al., 1982; Greenhill et al., 1984; Bekeret et al., 2005), tre studi hanno esaminato soggetti che erano stati precedentemente trattati con stimolanti all'interno di studi clinici randomizzati (Zeiner et al., 1995; Wilens et al. 2003; Findling et al., 2009); tre studi hanno seguito nel tempo una popolazione mista che comprendeva sia soggetti *drug naive* che non (Spencer 1996; Biederman et al., 2003; Spencer et al., 2006). Lo studio di Biederman 2010 ha incluso solo soggetti che avevano effettuato un trattamento con stimolanti in precedenza, mentre in otto studi non era specificata questa variabile (Millichap&Millichap 1975; Gross et al., 1976; Vincent

et al., 1990; Gadow et al., 1999; Sund&Zeiner 2002; Pliska et al., 2006; Zachor et al., 2006; Harstad et al., 2014).

Alcuni studi hanno evidenziato un possibile lieve impatto sul peso, generalmente non significativo, o comunque non tale da determinare un effetto secondario sull'altezza (Gross et al., 1976; Greenhill et al., 1984; Sund&Zeiner 2002; Wilens et al., 2003; Bekeret et al., 2005; Pliska et al., 2006; Spencer et al., 2006; Zachor et al., 2006; Findling et al., 2009). Cinque di questi hanno messo in relazione l'effetto sul peso con il tempo della misurazione. Tre studi evidenziano infatti un lieve impatto non significativo sul peso durante i primi mesi di trattamento (Wilens et al., 2003; Spencer et al., 2006; Findling et al., 2009). Nello studio di Pliska et al. (2006), all'interno del quale sono stati confrontati pazienti trattati per almeno un anno con MPH a soggetti trattati con AMP, è stato evidenziato un impatto sul peso e sul BMI maggiore per i soggetti trattati con amfetamine e l'effetto del Metilfenidato sul peso appariva comunque limitato ai primi 12 mesi di terapia. Zachor et al., (2006) hanno evidenziato un impatto sul peso nei primi mesi di terapia che si autolimita entro il 24 mese di follow up.

Tre studi hanno correlato il lieve impatto sul peso con i parametri auxologici basali dei soggetti esaminati, evidenziando un decremento di peso maggiore per soggetti con parametri di peso al baseline più elevati e generalmente superiori al 50° centile (Gross et al., 1976; Sund&Zeiner 2002; Zachor et al., 2006).

Alcuni studi hanno inoltre evidenziato un lieve decremento, seppur non statisticamente significativo, negli Z score dell'altezza (Bekeret et al., 2005; Pliszka et al., 2006; Spencer et al., 2006).

Due studi hanno evidenziato una correlazione tra le variazioni di peso (Zeiner et al., 1995) e altezza (Pliszka et al., 2006) con la dose cumulativa.

L'appartenere ad una fascia di età inferiore e lo stato prepuberale sono stati correlati con variazioni di crescita maggiori rispettivamente nello studio di Spencer et al., (2006) e Zachor et al. (2006).

Alcuni studi hanno inoltre esaminato se la condizione di ADHD per sé potesse essere associata ad un alterato pattern di crescita. Lo studio di Spencer et al. (1996), condotto su 124 ADHD e 109 controlli, aveva evidenziato un deficit di altezza durante all'inizio dell'adolescenza in soggetti ADHD rispetto ai controlli ma non nelle fasi successive dell'adolescenza, ipotizzando che tale deficit potesse essere correlato alla condizione clinica di ADHD, considerata l'assenza di una correlazione con il trattamento farmacologico. Lo stesso studio, ripetuto in un campione di genere femminile (Biederman et al., 2003), ha evidenziato un trend in questa direzione ma non statisticamente significativo, non confermando tale dato.

Il follow up a 10 anni, effettuato sullo stesso campione, con identico disegno per la popolazione maschile e femminile ha confermato che gli ADHD non differiscono dai non-ADHD nei parametri di crescita studiati e non sono state riscontrate differenze di genere. Nello stesso studio non è stata trovata inoltre alcuna correlazione tra la durata del trattamento e i parametri di crescita (Biederman et al 2010). Tale dato è stato riconfermato in un recente studio di popolazione longitudinale in cui sono stati confrontati 243 ADHD con 394 controlli. Anche in questo caso non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra le variazioni sull'altezza e la condizione clinica di ADHD o il trattamento con stimolanti. In 59 casi trattati con stimolanti per un tempo superiore o uguale ai 3 anni è stato evidenziato un lieve decremento nei valori di Z score comunque non significativo tra l'inizio e la fine del trattamento. Nei soggetti di genere maschile è stato riscontrata una correlazione positiva tra la durata del trattamento con stimolanti e il picco di velocità di crescita (Harstad et al. 2014). Lo stesso studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative dell'altezza in età adulta tra i due gruppi. Tale dato era stato precedentemente riportato nello studio di Kalachnik et al., 1982 in cui la prognosi staturale dell'età adulta è risultata paragonabile tra ADHD trattati farmacologicamente, ADHD che non hanno effettuato terapia farmacologica e un gruppo di controllo all'interno di un follow up di tre anni.

Nello studio di Vincent et al., (1990) condotto in adolescenti e quello più recente di Gadow et al. (1999), condotto in soggetti tra 6 e 12 anni di età, l'*outcome* primario era rappresentato dalla differenza media tra peso misurato e atteso alla fine del follow-up. Entrambi riportano i parametri misurati solo al tempo iniziale e finale di follow up escludendo, nel secondo caso eventuali analisi in tempi intermedi (12 e 18 mesi). All'interno di questi studi non sono state riscontrate differenze significative tra valori attesi e osservati, né sulla velocità di crescita. Non è stata evidenziata alcuna correlazione con fattori clinici.

### 2.3.2 Analisi Quantitativa degli studi inclusi nella revisione

E' stato possibile effettuare un'analisi quantitativa per gli studi che hanno riportato con chiarezza i dati di altezza e peso, prima e dopo il trattamento con stimolanti, esprimendolo nel valore standardizzato di Z score come media e deviazione standard. A tal fine sono stati considerati pertinenti 7 studi per l'altezza e 6 studi per il peso. Per ogni studio è stato considerato il tempo di follow up di 36 mesi o quello più vicino ai 36 mesi qualora i dati al terzo anno di terapia non fossero indicati.

#### *Altezza:*

La differenza nel confronto pre-post terapia appare debolmente significativa, in favore di un possibile impatto degli stimolanti sull'altezza (SMD = 0.27, 95% CI 0.16-0.42,  $p = 0.28$ ;  $I^2 = 20\%$ ; sette studi; Figura 1).

#### *Peso:*

Nell'analisi del peso si evidenzia una maggiore eterogeneità con una differenza nel confronto pre-post terapia scarsamente significativa (SMD = 0.19, 95% CI 0.03-0.35,  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 65\%$ ; sei studi Figura 2).



## 2.4 Sintesi dei risultati della meta-analisi

La natura estremamente eterogenea degli studi inclusi nella revisione non consente di trarre conclusioni definitive rispetto al possibile impatto degli stimolanti sulla crescita. Dall'analisi qualitativa e quantitativa emerge un debole impatto sull'altezza e sul peso nei soggetti in trattamento con stimolanti, tali effetti sembrerebbero comunque limitati nel tempo e scarsamente significativi dal punto di vista clinico.

Il tempo di *follow up* in cui viene effettuata la misurazione e le caratteristiche della terapia (dose, durata del trattamento, sospensione estiva) rappresentano i correlati clinici maggiormente associati ad un possibile effetto soppressivo sia per il peso che per l'altezza. Relativamente alle caratteristiche individuali dei soggetti, talora i parametri auxologici basali sono risultati significativamente correlati agli effetti del farmaco; caratteristiche quali sesso ed età, invece raramente sono risultati predittivi di un maggior impatto degli stimolanti sulla crescita.

Si rimanda alla discussione per gli opportuni approfondimenti.

### 3 STUDIO PROSPETTICO ADDUCE

Come illustrato nel paragrafo 1.8, il progetto ADDUCE include al suo interno uno studio che costituisce il sotto-progetto n°3 (*work package 3*): *“Studio naturalistico di farmacovigilanza, multicentrico, europeo, della durata di due anni, sulla sicurezza a lungo termine del Metilfenidato in bambini e adolescenti tra i 6 e i 17 anni”*.

All'interno di tale studio, con un disegno prospettico, naturalistico, longitudinale, condotto in quattro paesi europei (Italia, Gran Bretagna, Germania e Ungheria; Figura 3) è stato previsto di reclutare e confrontare:

- 800 pazienti affetti da ADHD a cui viene prescritto Metilfenidato per la prima volta (**gruppo 1**)
- 400 pazienti affetti da ADHD che non assumono trattamento farmacologico (**gruppo 2**)
- 400 fratelli non ADHD (**gruppo 3**)

#### 3.1 Scopo dello studio

Scopo di questo lavoro è stato valutare, all'interno dello studio prospettico naturalistico di farmacovigilanza, multicentrico, europeo, ADDUCE (*ADHD DRUGS USE CHRONIC EFFECTS*), l'impatto della terapia farmacologica con metilfenidato (MPH) sulla crescita staturale e sulla maturazione puberale in bambini italiani, affetti da ADHD, di età compresa tra i 6 e i 17 anni.

**L'obiettivo primario** è stato quello di esaminare se il metilfenidato, nel trattamento dell'ADHD, sia associato con un incremento statisticamente significativo del rischio di insorgenza nel lungo termine (> 1 anno) di eventi avversi sulla crescita (altezza) e sulla maturazione puberale.

Altri obiettivi sono stati:

- Valutare se i bambini affetti da ADHD presentino anomalie della crescita staturale prima dell'inizio della terapia farmacologica con metilfenidato;
- Valutare se l'uso cronico di metilfenidato interferisca sulla crescita e la maturazione puberale;
- Valutare la correlazione con eventuali fattori moderatori o mediatori

I parametri di crescita sono stati esaminati all'interno di un periodo di follow up di 2 anni in bambini che assumevano Metilfenidato per la prima volta e confrontati con pazienti ADHD che non assumevano terapia con Metilfenidato e soggetti di controllo non ADHD. La durata dello studio ha permesso di valutare se i possibili effetti sulla crescita fossero più evidenti durante le fasi iniziali di terapia o quelle successive. Tuttavia bisogna tener conto che lo studio, ancora in corso, terminerà il 31 Gennaio 2016. I dati delle visite di *follow up* non ancora effettuate e i dati non inseriti nel database elettronico, condiviso da tutti i centri, risultano pertanto al momento non disponibili per le analisi.

## **3.2 Metodi**

### **3.2.1 Pazienti e Metodi**

A livello europeo, sono stati arruolati nello studio prospettico ADDUCE 1397 soggetti a fronte dei previsti 1600 (728/800 ADHD che intraprendono per la prima volta il trattamento farmacologico con Metilfenidato, 397/400 ADHD non trattati e 272/400 soggetti non ADHD di controllo) raggiungendo il *target* di reclutamento dell'87.3% (Tabella IV).

Ai fini del presente lavoro sono state analizzate le caratteristiche dei pazienti e i parametri di crescita relativi ai bambini e adolescenti arruolati all'interno del progetto ADDUCE, dal mese di Settembre 2012 al mese di Luglio 2014, presso i sette centri italiani di neuropsichiatria Infantile coinvolti e coordinati dall'Università degli Studi di Cagliari: (i) Università di Cagliari, (ii) IRCSS Stella Maris, Calambrone; (iii) Università di Messina; (iv) Ospedale di San Donà di Piave, (v) Ospedale Maggiore Policlinico Milano; (vi) Unità Operativa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza di Lodi; (vii) Spedali Civili di Brescia.

Nel presente lavoro, sono stati analizzati i dati di 267 soggetti dei 363 totali arruolati in Italia (Tabella V). Sono stati inclusi solo i soggetti le cui informazioni demografiche e cliniche risultassero complete alla visita di arruolamento all'interno del sistema elettronico di registrazione condiviso dai vari centri partecipanti.

Sulla base delle caratteristiche individuali, i soggetti partecipanti risultavano suddivisi nei seguenti tre gruppi:

- ADHD cui viene prescritto il MPH per la prima volta ("**ADHD-MPH+**", n= 129)
- ADHD che non intraprendono trattamento farmacologico con MPH ("**ADHD-NO MPH**" n=113)
- Soggetti non ADHD ("**Controllo**", n=25)

Le visite per il monitoraggio auxologico e per la valutazione della maturazione puberale sono state effettuate, come da protocollo, all'arruolamento e successivamente ogni 6 mesi con un massimo di 5 visite nell'arco di 24 mesi: *baseline*, 6, 12, 18 e 24 mesi. Ai fini del presente studio, sono stati considerati i dati relativi alla visita *baseline* e quelli relativi alle visite di follow up ai 6, 12 e 24 mesi (i dati delle visite di follow up risultano parziali poiché non tutti i centri hanno caricato i dati sul sistema elettronico).

### **3.2.2 Arruolamento**

Lo studio è stato articolato in due fasi: (1) Screening; (2) Periodo osservazionale di 104 settimane (Figura 4).

(1) La visita di screening è stata effettuata per verificare l'idoneità dei soggetti alla partecipazione allo studio e fornire le informazioni relative allo studio.

(2) All'interno del periodo osservazionale i partecipanti di tutti e tre i gruppi (ADHD in trattamento farmacologico, ADHD in trattamento non farmacologico e soggetti non ADHD) sono stati sottoposti alle stesse valutazioni. La visita del 18° mese di *follow up* è una visita breve in cui sono stati misurati esclusivamente i parametri vitali e di crescita.

L'arruolamento ha tenuto conto dei seguenti criteri di inclusione e di esclusione:

#### ***Criteri di inclusione:***

##### **- Pazienti ADHD in trattamento con Metilfenidato:**

- Diagnosi di ADHD (DSM-IV)
- Età compresa tra i 6 e 17 anni
- Soggetti *drug naive* per terapia con metilfenidato
- Indicazione d'uso alla terapia con metilfenidato

- **Controlli ADHD non trattati farmacologicamente:**

- Diagnosi di ADHD (DSM-IV)
- Età compresa tra i 6 e 17 anni
- Nessuna precedente assunzione di metilfenidato
- Il clinico, il paziente e i genitori hanno ritenuto non opportuno intraprendere terapia farmacologica con Metilfenidato.

- **Controlli Non-ADHD:**

- Fratelli, altri membri della famiglia (es. cugini), amici coetanei o compagni di classe dei membri di uno dei due gruppi ADHD (*in trattamento farmacologico con Metilfenidato o in assenza di trattamento*).
- Soggetti appaiabili per stato socio-economico
- Età compresa tra 6 e 17 anni
- Punteggio medio totale alla scala *Swanson Nolan and Pelham IV Rating scale*; (SNAP IV) per gli *items* ADHD < 1.5
- Punteggio per l'iperattività al questionario completato dai genitori (*Parent rated Strengths and Difficulties Questionnaire*; SDQ) all'interno del range di normalità per nazione.

Per i soggetti appartenenti a ciascuno dei tre gruppi è stata consentita l'assunzione di terapia concomitante con qualsiasi farmaco ad eccezione di dexamfetamina o atomoxetina. Considerata la natura osservazionale dello studio, in tutti i gruppi, è stata inoltre consentita l'inclusione di soggetti affetti da qualsiasi comorbidità psichiatrica o altra patologia.

**Criteri di esclusione:**

- **Per tutti i gruppi:** Avere assunto precedentemente o assumere al momento dell'arruolamento terapia farmacologica con dexamfetamina o atomoxetina.

- **Controlli ADHD non trattati farmacologicamente:** trattamento precedente o concomitante con Metilfenidato.

- **Controlli Non-ADHD:** trattamento precedente o concomitante con Metilfenidato. Punteggio alla scala SNAP  $\geq 1.5$ . Punteggio al questionario SDQ per l'iperattività nel range borderline o anormale.

### 3.2.3 Protocollo clinico e di monitoraggio auxologico

A tutti i pazienti inclusi nel progetto ADDUCE è stato somministrato il seguente protocollo clinico e di monitoraggio auxologico, al fine di individuare possibili eventi avversi psichiatrici, neurologici, cardiovascolari e di sviluppo.

- *Valutazione clinica*

- Raccolta dei dati anamnestici: anamnesi patologica remota e prossima, anamnesi psichiatrica familiare e personale, anamnesi cardiovascolare, pregressi e concomitanti interventi farmacologici e/o psicoeducativi, informazioni rispetto al funzionamento cognitivo verbale e non verbale
- Esame psichico
- Scala di valutazione per i sintomi di disturbo dirompente del comportamento Swanson, Nolan and Pelham IV rating scale (SNAP-IV, Bussing et al., 2008): È stata utilizzata la versione breve costituita da 26 items rivolta ad ADHD e ODD (Disturbo Oppositivo Provocatorio), i cui item corrispondono ai criteri diagnostici del DSM-IV. La scala viene somministrata dal clinico ad ogni visita per registrare e monitorare i sintomi dirompenti. Ogni voce riceve un punteggio su una scala a 4 punti che va da 0 (assenza di sintomi) a 3 (sintomi gravi), con un punteggio totale che può variare da 0 a 54 e per i sintomi ODD da 0 a 24.

- *Severità di malattia e compromissione funzionale globale all'esordio*

- Clinical Global Impressions (CGI, Guy 1976) Rating Scale: consente di ottenere una valutazione globale della gravità e del miglioramento di un soggetto nel tempo. Al basale viene eseguita una valutazione della gravità tramite la CGI-Severity (CGI-S) che valuta la gravità della condizione di un soggetto con una scala a 7 punti che va da 1 (normale, assolutamente non malato) a 7 (tra i pazienti più gravi, gravemente ammalato). Nelle successive visite lo sperimentatore accerta il miglioramento del soggetto rispetto ai sintomi basali con la scala a 7 punti CGI-Improvement (CGI-I) che va da 1 (molto migliorato) a 7 (molto peggiorato). Tali valutazioni sono state completate in relazione ai sintomi di ADHD.
- Children Global Assessment Scale (C-GAS, Shaffer et al., 1983): fornisce una misura globale della severità della patologia e il grado di compromissione in ambito sociale, familiare, scolastico. Fornisce inoltre indicazioni circa le capacità di integrazione sociale e l'autonomia

personale dei soggetti. I punteggi vanno da un minimo di 1 (persistente pericolo di far del male in modo grave a sé stesso o agli altri) a un massimo di 100 (funzionamento superiore alla norma in un ampio spettro di attività; nessun sintomo). Valori inferiori a 60 indicano una compromissione clinica.

- *Interviste semistrutturate somministrate dal clinico:*

- *Psychosis Like Symptoms (PLiKS; Zammit et al., 2008)*: è un'intervista semistrutturata che valuta lo stato mentale; è stata utilizzata nella forma abbreviata per valutare Allucinazioni e Deliri (tra i più comuni sintomi psichiatrici). L'intervistatore codifica i sintomi come non presenti, sospetti o assolutamente presenti.

- *Developmental and Wellbeing Assessment (DAWBA; Goodman et al., 2000)*: intervista che può essere somministrata dal clinico o tramite computer, valuta la presenza di tic e di disordini affettivi come di seguito:

- Tic (Presenza di tic motori o verbali)
- Rapidi cambiamenti del tono dell'umore
- Comportamento bizzarro e problematico

- *Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989)*: Tale intervista è stata somministrata per approfondire i tics negli individui che risultano positivi al modulo della DAWBA. La scala permette di misurare la severità e il grado di compromissione dei tic per i soggetti affetti da sindrome di Tourette o altri disordini da tic. All'interno di questa intervista vengono valutati i tic motori e vocali semplici e complessi. Il clinico codifica la severità dei tic su cinque dimensioni: numero, frequenza, intensità, complessità e interferenza attraverso un punteggio da 0 (assente/nessuno) a 5 (sempre/severo). Inoltre il clinico codifica il livello di compromissione globale su una scala a 6 punti variabile da 0 = nessuna compromissione a 50= compromissione marcata.

- *Columbia – Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS; Posner et al., 2007)*: strumento raccomandato dall'FDA per misurare l'ideazione e il comportamento suicidario in bambini e adolescenti all'interno di trials clinici. Tale strumento è stato disegnato per valutare l'ideazione e il comportamento suicidario come possibile evento avverso e monitorarlo nel tempo. Si tratta di un'intervista semistrutturata di cui esistono una versione "*baseline*" e una "*dall'ultima visita*".

- *Substance Use Questionnaire (SUQ; Molina & Pelham; 2003)*: intervista semistrutturata per valutare dettagliatamente l'uso di sostanze o alcolici. Tale intervista è stata somministrata in adolescenti di età superiore agli 11 anni.

- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS): utilizzata per valutare le discinesie in soggetti trattati con antipsicotici, ma può essere utilizzato anche per altri farmaci. La scala si compone di 12 *items*. Gli *items* da 1 a 4 indagano i movimenti oro facciali, quelli da 5 a 7 indagano le discinesie delle estremità e del tronco e gli *items* da 8 a 10 misurano la severità globale e la compromissione del paziente. Gli *items* da 1 a 10 sono valutati con un punteggio da 0 a 4. Gli *items* 11 e 12 sono relativi a problemi odontoiatrici che possono essere confusi per discinesie. Tutti i punteggi vengono somministrati sulla base di un'attenta valutazione clinica.

- **Questionari per i genitori e per il bambino/adolescente:**

- Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ, Goodman, 2001): questionario breve di screening per problemi di salute mentale per bambini e adolescenti tra i 3 e 16 anni. Il questionario è composto da 25 *items* sono suddivisi in 5 scale: sintomi emozionali (5 *items*), problemi di condotta (5 *items*), iperattività/inattenzione (5 *items*), problemi di relazione con i pari (5 *items*), comportamento pro sociale (5 *items*). I punteggi delle prime 4 sottoscale vengono sommati insieme per generare un punteggio globale delle difficoltà. Sono disponibili i dati normativi per nazione.

- Scala di valutazione della coordinazione motoria: The Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ, Wilson et al., 2009): è una scala a cura dei genitori che permette di valutare le abilità di coordinazione motoria dei bambini dai 5 ai 15 anni d'età. Tale questionario è composto da 17 domande valutate su una scala a 5 punti che va da 1 ("non corrisponde alle caratteristiche di mio figlio" a 5 "rispecchia appieno le caratteristiche di mio figlio").

- Social Communication Questionnaire (SCQ; Berument et al., 1999): è un breve questionario per i genitori disegnato per valutare le competenze di comunicazione e il funzionamento sociale in bambini con Disturbi dello spettro autistico. Il questionario può essere utilizzato per valutare qualsiasi individuo in età evolutiva sopra i 4 anni.

- Child's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ; Owens et al., 2000): Viene compilato dal genitore e consente di effettuare uno screening sui più comuni disturbi del sonno in bambini e adolescenti. Il questionario indaga i problemi del sonno nei seguenti tre domini: Dissonnie (difficoltà ad addormentarsi o a stare addormentato), Parasonnie (sonnambulismo, pavor, enuresi, sindrome delle gambe senza riposo) e problemi respiratori durante il sonno. 35 *items* definiscono 8 sottoscale (Difficoltà ad andare a letto, Ritardo nell'addormentamento, Durata del sonno, Ansia, Risvegli notturni, Parasonnie, Disturbi del respiro, Sonno durante il giorno).



- Mood and Feelings Questionnaire (MFQ Angold et al., 1995): consente di valutare i sintomi depressivi. Tale questionario si compone di 13 domande a cui vengono attribuiti punteggi da 0 a 2 ed i punteggi di ogni domanda vengono sommati per ottenere il punteggio totale. E' disponibile una versione self report per i pazienti e una per i genitori.

- *Dati clinici obiettivi e strumentali*

- esame obiettivo neurologico;

- esame obiettivo cardiologico e misurazione dei parametri vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa)

- elettrocardiogramma (ECG) per i soggetti che intraprendono terapia farmacologica con metilfenidato

- *Misurazione dei parametri di crescita:*

- Altezza in cm e relativo percentile sulla base dell'età (Cacciari et al., 2006).

L'altezza è stata misurata con lo stadiometro. Lo stadiometro è uno strumento costituito da una tavola verticale che incorpora un metro e una barra orizzontale da portare a contatto con il punto più alto del capo. Al momento della misurazione il bambino è scalzo e indossa pochi abiti in modo che l'operatore possa controllarne la corretta posizione. Si chiede al bambino di compiere un'inspirazione profonda e poi trattenere un attimo il fiato mentre si abbassa la barra mobile dello stadiometro sul punto più alto del capo. Posizionata la barra mobile si esercita una lieve trazione sui mastoidi e si fa ruotare la testa avanti e indietro, esercitando con la barra mobile una pressione sufficiente a comprimere i capelli.

- Peso in Kg e relativo percentile sulla base dell'età (Cacciari et al., 2006).

Il peso è stato misurato con una scala digitale. Al bambino viene richiesto di togliere le scarpe e i vestiti pesanti. Il peso viene misurato in kilogrammi e registrato nella CRF e nella cartella clinica approssimandolo alla frazione decimale più prossima.

- Indice di massa corporea (BMI; kg/m<sup>2</sup>) e relativo percentile sulla base dell'età (Cacciari et al., 2006).

Al fine di standardizzare i parametri di crescita sulla base dell'età e permettere un confronto ai diversi tempi, sono stati calcolati gli Z score dell'altezza, del peso e del BMI.

Lo Z score si ottiene sottraendo la media del campione dal valore misurato e dividendo il risultato per la Deviazione Standard del campione:  $z = (x - X)/SD$  dove  $x$  = valore della misurazione ;  $X$  = media della distribuzione e  $SD$  = deviazione standard della distribuzione.

Ai fini del presente studio è stata in particolare applicata la seguente formula:

$$Z = \frac{((X/M)^{**L}) - 1}{LS}, L \neq 0 \text{ or } Z = \ln(X/M)/S, L = 0$$

dove  $X$  = misura specifica dell'altezza o BMI;  $M$  = mediana;  $S$  = coefficiente generalizzato di variazione e  $L$  = potere nella trasformazione Box-Cox.  $M$ ,  $S$ , e  $L$  sono state ottenute dalle tabelle date come linee guida per le tabelle di crescita nei Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie.

- Il bersaglio genetico (*Target Height*,  $TH$ ) è stato determinato secondo la formula: " $TH = (Statura\ del\ Padre\ (in\ cm) + Statura\ della\ Madre\ (in\ cm) + 13)/2, +/-6,5\ cm$ " per i soggetti di sesso maschile e " $TH = (Statura\ del\ Padre\ (in\ cm) + Statura\ della\ Madre\ (in\ cm) - 13)/2, +/-6,5\ cm$ " per i soggetti di sesso femminile.

Anche per la statura bersaglio è stato determinato lo *Standard Deviation Score* ( $TH$ -SDS) in modo da ottenere lo *Standard Deviation Score* dell'altezza corretto per il bersaglio genetico ( $Alt$ -SDS corr), secondo la formula: " $Alt$ -SDS corr =  $Alt$ -SDS –  $TH$ -SDS"

- Stadio di maturazione puberale secondo Tanner (*Tanner & Whitehouse 1976*): tutti i pazienti sono stati invitati a compilare un modulo attraverso il quale indicare il proprio livello di maturazione puberale in termini di sviluppo gonadico, peluria ascellare e peluria pubica.

### ***Terapia farmacologica***

Tutti i pazienti del gruppo 1 hanno iniziato ad assumere la terapia farmacologica con Metilfenidato dopo la firma del consenso informato da parte dei genitori, la refertazione dell'ECG e la valutazione degli esami ematochimici.

La prima somministrazione è stata effettuata attraverso un test con singola dose di Metilfenidato nella formulazione a rilascio immediato (0.3 mg/kg) in ambiente ospedaliero, generalmente in ricovero in regime di Day Hospital, al fine di valutarne la tollerabilità. La presenza di effetti collaterali è stata verificata ogni ora, per almeno 4 ore, dopo la prima assunzione del farmaco.

### 3.2.4 Follow up

Per tutti i soggetti sono state programmate le visite di follow-up, a cadenza semestrale, nell'arco di due anni, al fine di osservare e registrare i possibili cambiamenti rispetto alla valutazione *baseline*. Sono state perciò effettuate le seguenti valutazioni:

- raccordo anamnestico
- esame psichico
- somministrazione delle scale e dei questionari SNAP-IV, CGI-S, CGAS, AIMS, PLikS, DAWBA, C-SSRS (nella versione "dall'ultima visita") SUQ, DCDQ, SCQ, SDQ, CSHQ MFQ-P, MFQ-C
- rilevazione delle misure auxologiche e di maturazione puberale come alla visita *baseline*:
  - altezza, peso, BMI;
  - Z score per altezza, peso e BMI
  - Stadiazione della maturazione puberale secondo Tanner

L'acquisizione dei dati di crescita ai differenti follow up ha consentito inoltre di calcolare:

- Velocità di crescita (cm/aa): calcolata come semplice regressione lineare dell'altezza nel tempo
- Deviazione standard della velocità di crescita calcolata come:  $(\text{Velocità di Crescita del soggetto} - \text{media della velocità di crescita per sesso ed età}) / \text{Deviazione Standard della Velocità di Crescita}$ .

A tutte le visite di follow up per i soggetti in terapia farmacologica sono state inoltre registrate le variabili relative al trattamento farmacologico quali *compliance*, posologia giornaliera, uso continuo o discontinuo, formulazione. A tutti i pazienti è stato inoltre chiesto di precisare l'assunzione di eventuali terapie farmacologiche sia psichiatriche che non, la posologia e la durata del trattamento.

### 3.2.5 Outcome

Sono state analizzate le caratteristiche e i parametri di crescita e di maturazione puberale di 267 bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni, arruolati all'interno del progetto ADDUCE, dal mese di Settembre 2012 al mese di Luglio 2014, presso sette centri italiani di neuropsichiatria Infantile.

Sono stati analizzati in particolare i seguenti *outcome*:

1.  $\Delta$  *standard deviation score* ( $\Delta$ SDS) per l'altezza, per il BMI e per il peso e variazioni della maturazione puberale nei pazienti ADHD che intraprendono per la prima volta la terapia farmacologica con MPH (Gruppo 1, n=129).
2.  $\Delta$  *standard deviation score* ( $\Delta$ SDS) per l'altezza, per il BMI e per il peso e variazioni della maturazione puberale nei pazienti ADHD che non intraprendono la terapia farmacologica con MPH (Gruppo 2, n= 113).
3.  $\Delta$  *standard deviation score* ( $\Delta$ SDS) per l'altezza, per il BMI e per il peso e variazioni della maturazione puberale nei soggetti non ADHD di controllo (n= 25).

#### *Outcome secondari*

- Altezza (Z scores in accordo alle più recenti norme di standardizzazione italiane)
- Peso (Z scores in accordo alle più recenti norme di standardizzazione italiane)
- BMI (Z scores in accordo alle più recenti norme di standardizzazione italiane)

Nel confronto tra i diversi gruppi, sono state considerate le seguenti variabili:

- Genere maschile o femminile;
- Età all'arruolamento (categorizzato nelle fasce d'età: 6-11; 11-14; 14-17);
- Stadio di maturazione puberale (Tanner 1; 2-3; 4-5);
- Parametri auxologici *baseline* (Z score per l'altezza e per il BMI per la definizione dello stato ponderale "normopeso vs sovrappeso")

### 3.2.6 Metodologia Statistica

I dati categoriali sono stati analizzati mediante tavole di contingenza o test del Chi quadro.

Le variabili continue sono state analizzate attraverso test univariati standard parametrici e non parametrici a seconda delle loro caratteristiche di distribuzione.

L'Analisi della Varianza (ANOVA) è stata utilizzata per confrontare le variazioni degli *z score* (altezza, peso e BMI) misurati a distanza di 6 e 12 mesi l'uno dall'altro.

L'analisi della Varianza è stata utilizzata anche per la valutazione delle differenze al tempo 12 e 24 mesi della deviazione standard della velocità di crescita.

Sono stati elaborati infine dei modelli predittivi tramite il modello lineare generale utilizzando il test "ANOVA a una via per misure ripetute", considerando i seguenti cofattori:

- 1) Genere
- 2) Età all'arruolamento
- 3) Stadio di maturazione puberale
- 4) Parametri basali di altezza e peso
- 5) Stato ponderale

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS versione Macintosh 20.0.

### 3.3 RISULTATI

Sono stati analizzati i dati di sviluppo auxologico e puberale raccolti all'interno dello studio prospettico naturalistico di farmacovigilanza, multicentrico, europeo, ADDUCE e relativi ai 267 pazienti italiani, di età compresa tra i 6 e 17 anni, arruolati presso sette centri di Neuropsichiatria Infantile in Italia.

Sulla base delle caratteristiche individuali, i soggetti partecipanti risultavano suddivisi nei seguenti tre gruppi:

- **Gruppo 1 (“ADHD-MPH+”:** pazienti affetti da ADHD a cui viene prescritto Metilfenidato per la prima volta; **n = 129**),
- **Gruppo 2 (“ADHD- NO MPH”:** pazienti ADHD che non assumono trattamento farmacologico con Metilfenidato; **n = 113**)
- **Gruppo 3** (soggetti di “controllo”; **n = 25**).

#### **Caratteristiche demografiche e cliniche del campione totale e suddiviso (Tabella VI)**

Dei 267 soggetti arruolati l'85.8% sono maschi (n=229), il 14.2% sono femmine (n=38). La maggior parte dei soggetti ha un funzionamento cognitivo nella norma (72.6%), il 21.8% presentano un funzionamento cognitivo limite con un QI compreso tra 70 e 85, mentre il 5.5% si caratterizza per una disabilità intellettiva di grado lieve. Nessuno dei pazienti arruolati presenta una disabilità intellettiva più severa.

Sulla base della stadiazione di Tanner, il 54.3% (n= 138) dei soggetti arruolati risulta in una fase di maturazione prepuberale (Stadio 1), il 35.8% (n= 91) risulta nella fase di inizio puberale ovvero in fase puberale (Stadio 2-3) mentre il 9.8% (n=25) ha raggiunto il termine della maturazione (Stadio 4-5). Per 13 soggetti tale dato non è stato riportato.

La maggior parte dei partecipanti (n=256; 95.8%) è di nazionalità italiana, 2 soggetti sono invece di nazionalità ucraina, 3 soggetti sono tedeschi, 3 brasiliani e 3 di altre nazionalità.

Il 79.8% dei soggetti appartiene ad un nucleo familiare in cui ci sono dei fratelli, 74 dei partecipanti sono invece figli unici, per 34 soggetti tale dato demografico non è stato precisato.

Per 44 soggetti sono stati inoltre riportati dati positivi in anamnesi patologica remota per sincope (5 soggetti), sofferenza fetale (16 soggetti), convulsioni febbrili (9 soggetti), epilessia (8 soggetti) e sindrome genetica (6 soggetti).

Dei 267 soggetti considerati per il presente studio, il 48.3% (n = 129) appartengono al Gruppo 1 (ADHD-MPH+), il 42.3% (n = 113) al Gruppo 2 (ADHD- NO MPH), mentre 25 soggetti (9.4%) fanno parte del gruppo di controllo.

I soggetti appartenenti ai due gruppi clinici e al gruppo di controllo appaiono sostanzialmente sovrapponibili per funzionamento cognitivo, per distribuzione in termini di stadiazione di maturazione puberale e per nazionalità. Non si evidenziano differenze significative nemmeno relativamente ai dati di anamnesi patologica remota.

I soggetti di controllo si differenziano dai due gruppi clinici per il genere. Il 44% (n = 11) degli appartenenti al gruppo 3 risultano infatti di genere femminile, rispetto al 13.2% del gruppo ADHD-MPH+ e all'8.8% del gruppo ADHD-NO MPH ( $p < .001$ ). I gruppi clinici si differenziano inoltre dai soggetti di controllo in maniera statisticamente lievemente significativa per l'appartenenza ad un nucleo familiare in cui siano presente altri figli. Il 100% di tali partecipanti risulta avere almeno un fratello, rispetto al 75% del gruppo 1 e all'81.1% del gruppo 2 ( $p = 0.02$ ). Tale dato può essere comunque spiegato alla luce del fatto che il reclutamento del gruppo 3 è stato inizialmente effettuato principalmente con l'inclusione di fratelli non ADHD degli appartenenti agli altri due gruppi.

### **Confronto dei punteggi alla scala SNAP-IV nei tre gruppi (Tabella VII)**

Il confronto delle medie e deviazioni standard dei punteggi standardizzati di ogni sottoscala della scala SNAP-IV nei tre gruppi, tramite l'ANOVA, evidenzia una differenza statisticamente significativa per gli ADHD appartenenti al gruppo 1 rispetto agli ADHD del gruppo 2 e ai controlli in tutte le sottoscale:

*“Inattenzione”* ( $2.3 \pm 0.49$  vs  $2.05 \pm 0.63$  e  $0.66 \pm 0.79$ ; rispettivamente  $p = .004$  e  $p < .001$ );

*“Iperattività/Impulsività”* ( $2.11 \pm 0.68$  vs  $1.77 \pm 0.73$  e  $0.63 \pm 0.71$ ; rispettivamente  $p = .002$  e  $p < .001$ );

*“ODD”* ( $1.69 \pm 0.74$  vs  $1.19 \pm 0.70$  e  $0.88 \pm 0.72$ ; in entrambi i confronti  $p < .001$ );

*“Totale”* ( $2.22 \pm 0.49$  vs  $1.91 \pm 0.59$  e  $0.64 \pm 0.61$ ; in entrambi i confronti  $p < .001$ ).

Le medie e le deviazioni standard dei punteggi per le sottoscale *“Inattenzione”* e *“Iperattività/Impulsività”* e per il punteggio *“Totale”* risultano statisticamente significative anche nel confronto tra Gruppo 2 e Gruppo 3 ( $p < .001$  in tutti i confronti).

Il gruppo 2 e il gruppo 3 non si differenziano tra di loro alla sottoscala che codifica i sintomi di Disturbo Oppositivo Provocatorio. Tale dato, insieme alle differenze riscontrate nel confronto

con il gruppo 1, implica una possibile minore severità del disturbo per i pazienti che non intraprendono la terapia farmacologica.

Le differenze dei punteggi grezzi tra i diversi gruppi sono state rappresentate graficamente attraverso grafico I.

### **Terapie farmacologiche pregresse e concomitanti (Tabella VIII)**

Tutti i pazienti risultano *drug naive* per il Metilfenidato al momento dell'arruolamento nello studio.

Alcuni soggetti appartenenti al gruppo 1 e gruppo 2 hanno assunto in passato altre terapie farmacologiche per il Disturbo del Comportamento o le comorbidità associate (principalmente ODD/CD, Disturbi d'Ansia, Disturbo da Tic/Tourette, Disturbi dell'Umore, Epilessia).

Un paziente del gruppo 1 e 2 soggetti del gruppo 2 hanno assunto in passato terapia con Risperidone, 2 soggetti del gruppo 1 hanno assunto precedentemente altri antipsicotici di seconda generazione, 1 soggetto del gruppo 1 ha assunto in passato atomoxetina, 4 soggetti del gruppo 1 hanno assunto in passato terapia con antipsicotici di prima generazione, 10 soggetti dello stesso gruppo hanno effettuato terapia con antiepilettici, 3 con SSRI, mentre un paziente del gruppo 1 e uno appartenente al gruppo 2 hanno assunto in passato benzodiazepine.

Al momento della prescrizione del Metilfenidato, in concomitanza a tale trattamento farmacologico, 12 soggetti del gruppo 1 assumevano anche terapia con Risperidone e 2 soggetti con altri antipsicotici di seconda generazione, 2 soggetti risultavano in trattamento con antipsicotici di prima generazione, 2 con antiepilettici e un altro con SSRI.

Al momento dell'arruolamento nello studio 4 pazienti del gruppo 2 assumevano terapia con risperidone, 1 con altri antipsicotici di seconda generazione mentre 3 soggetti assumevano antipsicotici tipici.

Per i soggetti di controllo non è stata riportata alcuna terapia farmacologica pregressa o concomitante.

### **Caratteristiche auxologiche del campione totale alla visita *baseline* (Tabella IX)**

La tabella IX mostra i parametri auxologici rilevati nei soggetti al momento dell'arruolamento nel progetto di farmacovigilanza europeo. I due gruppi clinici e il gruppo di controllo risultano sostanzialmente sovrapponibili per l'età di arruolamento:  $9.51 \pm 2.47$  per il gruppo 1;  $9.74 \pm 2.07$  per il gruppo 2 e  $10.09 \pm 2.96$  per il gruppo 3. I tre gruppi non mostrano differenze significative tra di loro relativamente alla settimana gestazionale del parto:  $38.49 \pm 2.58$  (gruppo 1),  $39.18 \pm 2.23$



(gruppo 2) e  $39.24 \pm 1.09$  (gruppo 3) o al peso alla nascita rispettivamente pari a  $3153 \pm 565$ ,  $3216 \pm 537$  e  $3408 \pm 414$  g.

Il valore assoluto di altezza media è pari a  $137.7 \pm 15.3$  cm nel gruppo degli ADHD che intraprendono trattamento con MPH,  $137.9 \pm 12.4$  negli ADHD del gruppo 2 e  $138.8 \pm 13.9$  nei soggetti di controllo. Il valore assoluto di peso medio registrato alla visita *baseline* all'arruolamento risulta di  $37.9 \pm 14.02$  nel gruppo 1,  $36.3 \pm 11.6$  nel gruppo 2 e  $35.4 \pm 11.3$  Kg nel gruppo 3. Il valore medio di BMI è risultato pari a  $19.47 \pm 4.1$  nel gruppo 1,  $18.7 \pm 3.65$  nel gruppo 2 e  $17.97 \pm 3.34$  nel gruppo 3.

La standardizzazione dei parametri di crescita sulla base dell'età e del sesso ha consentito di confrontare nei tre gruppi gli Z score dell'altezza differenziando maschi ( $0.25 \pm 1.13$  vs  $0.17 \pm 1.12$  e  $-0.17 \pm 1.48$ ) e femmine ( $0.30 \pm 1.0$  vs  $-0.40 \pm 0.77$  e  $0.21 \pm 1.10$ ), del BMI ( $0.29 \pm 1.32$  vs  $-0.04 \pm 1.16$  vs  $-0.33 \pm 1.15$ ) e del peso ( $0.35 \pm 1.23$  vs  $0.08 \pm 1.13$  vs  $-0.23 \pm 1.13$ ). I soggetti appartenenti al gruppo ADHD-MPH+ risultano apparentemente più alti e più pesanti rispetto ai soggetti degli altri due gruppi. Non sono state tuttavia riscontrate differenze significative relativamente al confronto degli Z score dell'altezza e del BMI. E' stata invece evidenziata una differenza lievemente significativa per lo Z score del peso nel confronto tra gruppo 1 e gruppo 3 ( $p = .02$ ), con un lieve *trend* di significatività anche nel confronto tra il gruppo 1 e il gruppo 2 ( $p = .07$ ).

I soggetti di genere maschile appartenenti ai tre gruppi non hanno mostrato differenze significative tra di loro nemmeno relativamente al bersaglio genetico ( $175.6 \pm 6.1$  vs  $175.5 \pm 6.3$  e  $178.8 \pm 7.3$  cm), attraverso il quale è stato calcolato lo Z score per l'altezza corretto sulla base dell'altezza dei genitori. Per questo parametro è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nel confronto tra il gruppo 2 e il gruppo 3:  $0.47 \pm 1.30$  (gruppo 1) vs  $-0.48 \pm 1.39$  (Gruppo 3);  $p = .035$ . Nei soggetti di genere femminile è stata riscontrata una differenza lievemente significativa solo per l'Z score del Bersaglio Genetico ( $-0.76 \pm 0.92$  per il gruppo 2 vs  $1.05 \pm 0.96$  per il gruppo 3;  $p = .04$ ).

#### **Parametri auxologici: decorso (Tabelle X, XI, XII e XIII).**

Per tutti i soggetti arruolati sono state programmate le visite di monitoraggio semestralmente durante i 24 mesi successivi all'arruolamento.

Considerata la natura osservazionale dello studio longitudinale, è stato stimato, al momento del disegno del progetto, un possibile *drop out* pari a circa il 25% del campione. Ai fini delle presenti analisi non è stato possibile stimare esattamente il tasso di *drop out* poiché, come precisato nei metodi, i dati sono stati ottenuti attraverso la condivisione in un sistema elettronico e attualmente non tutti i dati sono stati caricati sul sistema e condivisi. Inoltre, essendo prevista la

conclusione dello studio alla fine del mese di Gennaio 2016, alcuni soggetti devono ancora effettuare l'ultima visita di *follow up*. E' stato pertanto possibile effettuare un monitoraggio dei parametri di crescita e di maturazione puberale nel tempo per 137 soggetti al mese di *follow up* 6, per 120 soggetti al mese 12 e per 78 soggetti al mese 24.

Al fine di consentire una più immediata valutazione del possibile impatto della terapia farmacologica sulla crescita, il confronto nei diversi tempi di valutazione è stato effettuato tra il gruppo che intraprende la terapia con MPH e un gruppo di controllo, costituito dall'integrazione del gruppo 2 e del gruppo 3. Tale raggruppamento è stato effettuato tenendo in considerazione la scarsa numerosità del campione del gruppo 3 e la sostanziale sovrapponibilità delle caratteristiche dei due gruppi non farmacologici.

Z score Altezza (Tabella X- Grafico II): Tramite il modello lineare generale (ANOVA per misure ripetute) sono state valutate le variazioni degli z score dell' altezza nei diversi tempi di *follow up* per i due gruppi, "ADHD-MPH+" vs "Controllo". Per nessuno dei due gruppi è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa dei valori di Z score dell'altezza a nessuno dei tempi di follow up. I valori di Z score risultano infatti sostanzialmente invariati dopo 6 mesi sia per il gruppo 1 (da  $0.32 \pm 1.18$  a  $0.34 \pm 1.13$ ) che per il gruppo di controllo (da  $0.37 \pm 1.21$  a  $0.44 \pm 1.23$ ). Dopo 12 mesi si assiste ad un lieve aumento dei valori di z score nei due gruppi comunque non significativo, da  $0.17 \pm 1.22$  a  $0.26 \pm 1.21$  nel gruppo 1 e da  $0.18 \pm 1.07$  a  $0.27 \pm 1.06$  nel gruppo di controllo.

Nel confronto tra i 40 soggetti del gruppo 1 e i 38 soggetti del gruppo di controllo per il quali erano disponibili i dati di crescita dopo 24 mesi, si registra, come nel follow up a 12 mesi, un lieve aumento dei valori di z score, da  $0.11 \pm 0.97$  a  $0.27 \pm 1.0$  per il gruppo dei pazienti trattati farmacologicamente, e un aumento che risulta statisticamente significativo per il gruppo di controllo da  $0.13 \pm 0.95$  a  $0.53 \pm 0.88$  ( $p < .001$ ). Il confronto delle differenze di Z score tra i due campioni, esaminato attraverso un T di *Student* per campioni non appaiati, non risulta comunque significativo per nessuno dei tempi di *follow up*.

Z score BMI (Tabella XI- Grafico III): Il modello lineare generale ANOVA per misure ripetute ha consentito di evidenziare una variazione statisticamente significativa nei valori di z score del BMI durante i primi dodici mesi di terapia per il gruppo trattato con Metilfenidato (da  $0.05 \pm 1.37$  a  $-0.22 \pm 1.38$ ;  $p = .04$ ). La differenza dello Z score per il BMI nei primi 12 mesi di terapia risulta statisticamente significativa anche nel confronto con il gruppo di controllo ( $p = .04$ ) che invece presenta valori di BMI sostanzialmente invariati dopo 12 mesi ( $-0.20 \pm 1.06$  a  $-0.15 \pm 1.17$ ). La diminuzione dei valori di z score del BMI nei 24 mesi di follow up risulta ancora statisticamente significativa per il gruppo 1 (da  $0.02 \pm 1.27$  a  $-0.2 \pm 1.28$ ;  $p = .005$ ), tuttavia tale significatività non

persiste nel confronto con il gruppo di controllo, che presenta nei 24 mesi di follow up valori che variano da  $-0.36 \pm 1.16$  a  $-0.29 \pm 1.09$ .

*Z score Peso (Tabella XII):* Anche per il confronto dei valori di Z score del peso è stato utilizzato lo stesso modello lineare generale ANOVA per misure ripetute. Come per il BMI è stata riscontrata una variazione statisticamente significativa nei valori di z score durante i primi dodici mesi di terapia nel gruppo trattato con Metilfenidato (da  $0.13 \pm 1.23$  a  $-0.02 \pm 1.22$ ;  $p = .027$ ), che risultava significativa anche nel confronto con il gruppo di controllo ( $p=.03$ ) i cui valori di z score di peso rimangono sostanzialmente invariati dopo 12 mesi (da  $-0.07 \pm 1.02$  a  $0.002 \pm 1.05$ ). Al 24° mese di follow up la diminuzione dei valori di z score del peso non risulta significativa per nessuno dei due gruppi, né nel confronto tra di loro.

*SDS della velocità di crescita (Tabella XIII):* La tabella XIII mostra i valori della velocità di crescita nei due gruppi e il confronto del valore standardizzato della stessa ai diversi tempi di follow up. La velocità di crescita in altezza, durante il primo anno, risulta pari a  $6.2 \pm 2.27$  cm nel gruppo 1 e  $5.9 \pm 2.7$  cm nel gruppo di controllo. Durante il secondo anno la velocità di crescita è di  $6.6 \pm 2.7$  cm per il gruppo 1 e di  $7.2 \pm 2.6$  cm per il gruppo di controllo.

Il confronto dell' SDS della velocità di crescita nei due tempi (dopo 12 e dopo 24 mesi) non risulta significativa per nessuno dei due gruppi. Tuttavia la differenza del cambiamento ai due tempi risulta statisticamente significativa nel confronto tra gruppi ( $p=0.02$ ), con una differenza che risulta significativamente maggiore per il gruppo di controllo (da  $0.91 \pm 0.4$  a  $1.3 \pm 0.6$ ;  $p=.02$ ) rispetto al gruppo farmacologico che presenta valori di Z score della velocità di crescita in altezza sostanzialmente invariati da  $0.92 \pm 0.4$  a  $0.96 \pm 0.37$ .

#### **Maturazione puberale: decorso (Tabella XIV).**

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei soggetti in trattamento farmacologico rispetto al gruppo di controllo al 12 mese di follow up relativamente alla maturazione puberale misurata con gli stadi di Tanner. I soggetti di entrambi i gruppi presentano una maturazione sessuale adeguata rispetto a quanto atteso per età.

Il confronto dello Z score per l'altezza ai 12 mesi e della differenza dello Z score nei primi 12 mesi di terapia non ha evidenziato differenze nei soggetti dei due gruppi che nell'arco degli stessi 12 mesi sono andati incontro ad una modificazione del proprio stadio di maturazione puberale ( $\Delta$ SDS-altezza nei 12 mesi rispettivamente  $0.11 \pm 0.59$  nel gruppo 1 e  $0.03 \pm 0.31$  nel gruppo di controllo).

**Confronto dei valori basali di Z score per Altezza, Peso e BMI nel campione stratificato per le variabili: genere, età, maturazione puberale e parametri auxologici basali (Tabelle XV, XVI e XVII).**

Al fine di consentire un più appropriato confronto delle misure auxologiche, i valori basali di Z score per l'altezza, per il BMI e per il peso, sono stati comparati nel campione farmacologico e nel gruppo di controllo stratificandoli per le seguenti variabili: genere (sesso maschile e femminile); stadio di maturazione puberale (stadio 1, stadio 2-3 e stadio 4-5); fasce d'età (6-11, 11-14 e 14-17). I soggetti arruolati sono stati inoltre suddivisi in quartili sulla base dei parametri auxologici misurati all'arruolamento: Z score dell'altezza e del BMI ("tra 0 e 1"; "tra -1 e 0"; "> 1" e "<-1").

Z score Altezza (Tabella XV): Il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo sono apparsi sostanzialmente omogenei per quanto riguarda la distribuzione della numerosità del campione nei diversi sottogruppi. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel confronto dei valori di Z score dell'altezza tra il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo per nessuna delle stratificazioni considerate.

Z score BMI (Tabella XVI): il confronto dei valori di Z score basali per il BMI nei due gruppi stratificati per le suddette variabili ha messo in luce una differenza lievemente significativa in relazione al genere femminile (le pazienti del gruppo farmacologico presentano infatti valori di Z score di BMI significativamente più elevati rispetto alle ragazze del gruppo di controllo  $0.57 \pm 1.36$  vs  $-0.33 \pm 1.05$ ;  $p = .03$ ). Una differenza che va nella stessa direzione è stata riscontrata anche per i soggetti in fase prepubere. I pazienti del gruppo farmacologico che all'arruolamento sono stati classificati come stadio di Tanner 1 presentano valori di Z score di BMI significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo ( $0.36 \pm 1.18$  vs  $-0.06 \pm 1.08$ ;  $p = .03$ )

Z score Peso (Tabella XVII): anche per lo Z score basale del peso è stata rilevata una differenza lievemente significativa in relazione al genere femminile sovrapponibile a quella evidenziata per i valori di Z score del BMI ( $0.59 \pm 1.11$  vs  $-0.29 \pm 1.02$ ;  $p = .01$ ). Un'altra differenza lievemente significativa per lo Z score del peso al baseline è stata riscontrata tra i soggetti classificati come appartenenti al II quartile in termini di Z score di BMI iniziale ("tra -1 e 0"). I pazienti del gruppo farmacologico appartenenti a tale quartile mostrano un valore di Z score basale per il peso pari a  $-0.56 \pm 0.54$  rispetto ai soggetti del gruppo di controllo classificati nello stesso quartile e che presentano valori di Z score basali pari a  $-0.34 \pm 0.34$ . La significatività statistica di tale confronto è  $p = .05$ ).

**Confronto del  $\Delta$  standard deviation score (SDS) per l'altezza, per il BMI e per il peso tra il gruppo "ADHD-MED+" e il gruppo di "controllo" stratificati per genere, maturazione puberale e stato ponderale ai vari tempi di follow up (Tabelle XVIII, XIX, XX e XXI)**

Al fine di effettuare una più appropriata valutazione del possibile impatto della terapia farmacologica sulla crescita dei bambini ADHD in trattamento con Metilfenidato, è stato effettuato un confronto tra le differenze dei valori medi di Z score per i parametri auxologici ai vari tempi di follow up, nei due gruppi stratificati per genere, stadio di maturazione puberale e stato ponderale. Il confronto delle differenze dei valori di Z score tra il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo è stata effettuata per ogni tempo di follow up per ogni sottogruppo attraverso un T test per campioni indipendenti.

$\Delta$  SDS per lo Z score dell'altezza (Tabella XVIII): non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel confronto delle variazioni dello Z score per l'altezza a nessun tempo di follow up per nessuna delle stratificazioni effettuate nei due gruppi inclusi nell'analisi.

$\Delta$  SDS per lo Z score del BMI (Tabella XIX): il confronto delle differenze dei valori di Z score per il BMI ai vari tempi di follow up ha evidenziato una significatività all'interno del sottogruppo formato da soggetti di sesso femminile. I soggetti del gruppo farmacologico presentano un calo del BMI dopo 6 mesi maggiore rispetto a quelli del gruppo di controllo ( $-0.15 \pm 0.34$  vs  $0.34 \pm 0.37$ ;  $p = 0.08$ ).

$\Delta$  SDS per lo Z score del Peso (Tabella XX): le differenze per lo Z score del BMI non sono risultate statisticamente significative a nessun tempo di follow up per nessuna delle stratificazioni effettuate nei due gruppi inclusi nell'analisi.

$\Delta$  SDS per la velocità di crescita (Tabella XXI): le differenze per lo Z score della velocità di crescita sono state valutate per il gruppo suddiviso sulla base della maturazione puberale. Anche in questo caso non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato farmacologicamente e il gruppo di controllo.

### 3.4 Sintesi dei risultati

I risultati del presente lavoro evidenziano un *pattern* di crescita adeguato nei soggetti ADHD rispetto a quanto atteso per l'età e per i parametri di standardizzazione nazionale.

La terapia farmacologica, durante un periodo di follow up di 24 mesi non determina alcun impatto sull'altezza. Durante i primi dodici mesi di trattamento si evidenzia un moderato impatto sul peso limitatamente, mentre non si assiste ad alcun effetto sulla maturazione puberale. L'età, il genere, i parametri auxologici di base così come lo stadio puberale al momento dell'arruolamento non sono apparsi correlabili ad un possibile effetto soppressivo degli stimolanti nel lungo termine.

Si rimanda alla discussione per gli opportuni commenti.

## 4 STUDIO DELL' ETA' OSSEA

Come illustrato nel paragrafo 1.8, nell'ambito del Progetto ADDUCE 5, all'interno dello studio prospettico, longitudinale, di farmacovigilanza ADDUCE, è stato disegnato un sotto-studio "*The Bone Age Substudy*" finalizzato ad implementare i dati ottenuti dallo stesso studio prospettico relativamente agli effetti del metilfenidato nel lungo termine sulla crescita e la maturazione puberale.

### 4.1 Scopo dello studio

L'obiettivo primario di questo lavoro è stato valutare, in un sottogruppo di pazienti italiani di età compresa tra i 6 e i 12 anni, se il metilfenidato per il trattamento dell'ADHD sia associato con un incremento statisticamente significativo del rischio di insorgenza nel lungo termine (> 1 anno) di eventi avversi sulla crescita (altezza) con particolare attenzione alla maturazione ossea, al fine di approfondire ulteriormente gli effetti del metilfenidato sull'accrescimento staturale.

Obiettivo secondario è stato valutare se la determinazione dell'età ossea possa rappresentare un'utile procedura nel monitoraggio della terapia farmacologica nel lungo termine.

### 4.2 Metodi

#### 4.2.1 Pazienti

Sono state analizzate le caratteristiche cliniche, di maturazione ossea e puberale, di 44 bambini, di età compresa tra i 6 e i 12 anni, arruolati nel presente "sotto-studio" all'interno del progetto ADDUCE, dal mese di Settembre 2012 al mese di Luglio 2014, presso la Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'Università degli studi di Cagliari.

Tutti i soggetti appartenevano al gruppo di pazienti ADHD cui viene prescritto il MPH per la prima volta (Gruppo 1: "ADHD-MED+"). Tale sottogruppo di pazienti è stato sottoposto ad una più precisa valutazione auxologica e dello stadio puberale da parte di un pediatra endocrinologo esperto ed è stato seguito per il monitoraggio dell'età ossea attraverso delle radiografie seriate della mano e del polso sinistro.

Le visite per la valutazione dell'insorgenza di possibili eventi avversi sulla crescita e la maturazione puberale sono state effettuate in corrispondenza delle visite dello studio prospettico ADDUCE e precisamente al *baseline* e successivamente ogni 6 mesi con un numero massimo di 5 visite nell'arco di 24 mesi. Alla visita baseline (V0), alla visita 2 (V2, al 12° mese) e alla visita 4 (V4, al 24° mese) è stata effettuata una radiografia del polso e della mano sinistra per il monitoraggio dell'età ossea.

Ai fini del presente lavoro, sono stati considerati i dati relativi alla visita *baseline*, e di follow up ai 12 e 24 mesi.

#### **4.2.2 Arruolamento**

L'arruolamento ha tenuto conto dei seguenti criteri di inclusione e di esclusione:

***Criteri di inclusione:***

- Soggetti ADHD appartenenti al gruppo 1 del progetto ADDUCE
- Età compresa tra i 6 e 12 anni
- Soggetti *drug naive* per terapia con metilfenidato
- Indicazione d'uso alla terapia con metilfenidato
- Qualsiasi Comorbidità Psichiatrica

***Criteri di esclusione:***

- Trattamento in corso con dexamfetamina, atomoxetina o farmaci per il trattamento del deficit di crescita
- Deficit di GH, celiachia o qualsiasi altro disturbo noto per determinare alterazioni della crescita o dello sviluppo puberale.
- Pubertà in corso



### 4.2.3 Protocollo clinico e di monitoraggio auxologico

A tutti i pazienti inclusi nel sotto-progetto “*The Bone age Substudy*” è stato somministrato lo stesso protocollo clinico dei pazienti dello studio prospettico ADDUCE.

Le procedure mirate ad ottenere le informazioni sull'accrescimento staturale e la maturazione puberale sono state articolate nel tempo in maniera più dettagliata secondo il seguente schema:

#### **Visita Baseline (V0)**

- Misurazione di peso, altezza, calcolo BMI
- Valutazione dello stadio puberale secondo Tanner
- Calcolo dell'altezza target
- Radiografia antero-posteriore polso e mano sinistra
- Valutazione dell'altezza attesa finale

#### **Visita 1 (6 mesi)**

- Misurazione di peso, altezza, calcolo BMI
- Valutazione dello stadio puberale secondo Tanner
- Calcolo della velocità di crescita

#### **Visita 2 (12 mesi)**

- Misurazione di peso, altezza, calcolo BMI
- Valutazione dello stadio puberale secondo Tanner
- Calcolo della velocità di crescita
- Radiografia antero-posteriore polso e mano sinistra
- Prima valutazione del trend di crescita (guadagno o perdita)
- Calcolo dell'altezza adulta finale

#### **Visita 3 (18 mesi)**

- Misurazione di peso, altezza, calcolo BMI
- Valutazione dello stadio puberale secondo Tanner
- Calcolo della velocità di crescita

#### **Visita 4 (24 mesi)**

- Misurazione di peso, altezza, calcolo BMI
- Valutazione dello stadio puberale secondo Tanner
- Calcolo della velocità di crescita
- Radiografia antero-posteriore polso e mano sinistra
- Prima valutazione del trend di crescita (guadagno o perdita)
- Valutazione dell'altezza attesa finale

I parametri di crescita (altezza, peso, BMI, Z score dell'altezza, del peso e del BMI, velocità di crescita e SDS della velocità di crescita) sono stati valutati con le stesse metodiche illustrate nel precedente capitolo. Lo stadio di maturazione puberale e l'età ossea sono state valutate attraverso le seguenti metodiche:

- Stadiazione puberale: lo stadio puberale è valutato da un pediatra endocrinologo esperto attraverso la misurazione Tanner dello stadio di sviluppo dei caratteri sessuali secondari e attraverso la misurazione del volume testicolare con l'orchidometro di Prader.

L'orchidometro di Prader è l'orchidometro più utilizzato, costituito da una serie di sfere ellissoidali. Rappresenta uno strumento utile nella misurazione dello stadio puberale nei maschi (Karaman et al., 2005). Qualora l'orchidometro non fosse disponibile la stima del volume testicolare è stata effettuata attraverso la misurazione dei tre assi e l'applicazione della formula ( $d \times d \times d \times 0.5233$ ).

- Età ossea: la misurazione dell'età ossea rappresenta il *gold standard* nella valutazione del "potenziale di crescita" di un individuo ed è uno degli strumenti più precisi per calcolare l'altezza attesa finale. L'età ossea viene determinata comparando le immagini radiografiche delle 20 ossa del polso e della mano sinistra con gli atlanti di Tanner e Whitehouse, dando un punteggio ad ognuna e quindi derivando l'età dal punteggio assegnato ad ogni zona di interesse.

La misurazione dell'età ossea al *baseline* e le successive misurazioni annuali consentono di calcolare il tasso di maturazione ossea. Il rapporto tra l'età ossea e l'età cronologica è correlato al potenziale di crescita del bambino e un aumento di tale rapporto appare negativamente correlato all'altezza finale adulta. Perciò una diminuzione della velocità di crescita in assenza di un decremento del tasso di maturazione ossea comporterà una riduzione dell'altezza attesa finale e risulterà in una bassa statura, rappresentando un effetto avverso sulla crescita. Un aumento della differenza (età ossea – età cronologica)  $\geq \pm 6$  mesi ( $\pm 1SD$ ) è da considerarsi clinicamente significativa perchè indica un cambiamento nel potenziale di crescita.

- Prognosi staturale (Predicted Adult Height, PAH; Tanner 1975): il calcolo dell'altezza finale è stato effettuato attraverso la seguente formula:  $PAH = a \cdot H + b \cdot CA + c \cdot BA + k$  dove H= altezza misurata, CA= età cronologica, BA= età ossea; a,b,c rappresentano dei coefficienti associati all'età cronologica, mentre k è una costante.

#### **4.2.4 Outcome**

##### ***Outcome primari***

- $\Delta$  standard deviation score (SDS) per l'altezza
- La stima dell'altezza attesa in età adulta come surrogato dell'altezza in età adulta
- Variazioni temporali dell'età ossea
- Variazioni temporali della maturazione puberale (Tanner)
- $\Delta$  standard deviation score (SDS) per il BMI e per il peso

##### ***Outcome secondari***

- Altezza (z-scores in accordo alle più recenti norme di standardizzazione italiane)
- Peso (z-scores in accordo alle più recenti norme di standardizzazione italiane)
- BMI (z-scores in accordo alle più recenti norme di standardizzazione italiane)

Sono state inoltre considerate le seguenti variabili relative al trattamento farmacologico (posologia giornaliera; durata del trattamento, uso continuo o discontinuo; storia dei farmaci precedenti; farmaci concomitanti,) e alle caratteristiche del paziente (età, sesso, nazionalità, etnia, composizione familiare, stato socioeconomico, storia medica e psichiatrica familiare e individuale, storia di sviluppo e complicanze pre-peri o post natali).

#### 4.2.5 Metodologia Statistica

I dati categoriali sono stati analizzati mediante tavole di contingenza o test del Chi quadro.

Le variabili continue sono state analizzate attraverso test univariati standard parametrici e non parametrici a seconda delle loro caratteristiche di distribuzione.

L'Analisi della Varianza (ANOVA) è stata utilizzata per confrontare le variazioni degli *z score* (altezza, peso e BMI) misurati a distanza di 6 e 12 mesi l'uno dall'altro.

L'analisi della Varianza è stata utilizzata anche per la valutazione delle differenze al tempo 12 e 24 della deviazione standard della velocità di crescita.

Sono stati elaborati infine dei modelli predittivi tramite il modello lineare generale utilizzando il test "ANOVA a una via per misure ripetute", considerando i seguenti cofattori:

- 1) Genere
- 2) Età all'arruolamento
- 3) Maturazione puberale
- 4) Parametri auxologici basali
- 5) Stato ponderale

Gli *outcome* sono stati indagati tenendo in considerazione variabili mediche (es. dose media/die, trattamenti farmacologici precedenti, utilizzo di farmaci concomitanti, pause terapeutiche) e caratteristiche del paziente (es. età, stato socioeconomico, familiarità, stile di vita, efficacia clinica).

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS versione Macintosh 20.0.

## 4.3 RISULTATI

Sono stati analizzati i dati di crescita, di maturazione ossea e puberale, relativi a 44 soggetti di età compresa tra i 6 e i 12 anni, arruolati all'interno del progetto ADDUCE nel sotto-studio "*The Bone Age Substudy*" presso la Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza dell'Università degli Studi di Cagliari.

I partecipanti, appartenevano tutti al gruppo 1 (pazienti affetti da ADHD a cui viene prescritto Metilfenidato per la prima volta "ADHD-MPH+").

I dati di crescita e di maturazione puberale sono stati analizzati al *baseline* e dopo 12 e 24 mesi di follow up.

### **Caratteristiche demografiche e cliniche del campione "*Bone Age*" (Tabella XXII)**

Dei 44 soggetti arruolati l'86.4% sono maschi (n=38), il 13.6% sono femmine (n=6). La maggior parte dei soggetti ha un funzionamento cognitivo nella norma (59.1%, n=26), il 36.4% presentano un funzionamento cognitivo limite con un QI compreso tra 70 e 85 (n=16), mentre il 4.5% si caratterizza per una disabilità intellettiva di grado lieve (n=2).

L'88.6% dei partecipanti al sotto-studio (n = 39) presenta diagnosi di ADHD con manifestazione Combinata, 4 soggetti presentano una diagnosi di ADHD con manifestazione Prevalentemente Inattentiva, mentre un solo paziente ha ricevuto diagnosi di ADHD tipo Prevalentemente Iperattivo.

Il Disturbo Oppositivo Provocatorio rappresenta la condizione di comorbidità maggiormente associata all'ADHD (59.1%, n=26), così come il Disturbo Specifico dell' Apprendimento (54.5%, n= 24). Il 20.5% (n=9) dei soggetti presenta in comorbidità un disturbo d'Ansia, 4 soggetti (9.1%) un Disturbo dell'Umore, 5 sono affetti da un Disturbo da Tic/S. di Tourette (11.4%), mentre un solo paziente presenta in comorbidità una diagnosi di Disturbo dello Spettro Autistico.

La maggior parte dei soggetti non presenta alcuna comorbidità medica (88.6%), 2 soggetti sono affetti da diabete mentre 3 soggetti sono affetti da epilessia.

### **Caratteristiche della terapia farmacologica con Metilfenidato (Tabelle XXIII)**

Tutti i pazienti hanno intrapreso la terapia farmacologica con Metilfenidato ad un età media di  $8.75 \pm 1.72$  anni. Tale terapia è stata instaurata previa somministrazione di singola dose test di metilfenidato nella formulazione a rilascio immediato in ambito ospedaliero, in regime di ricovero, generalmente in DH, alla posologia media di  $7.94 \pm 2.15$  mg (*range* 5 – 10 mg), pari a una posologia pro/kg di  $0.25 \pm 0.07$  mg (*range* 0.13 – 0.54 mg/kg). La posologia è stata

successivamente modulata, sulla base della risposta, clinica fino alla media di  $23.31 \pm 10.35$  mg/die (*range* 8.0 – 50.0 mg/die) pari ad un dosaggio pro/kg/die di  $0.73 \pm 0.33$  mg.

Durante i primi 12 mesi di follow up 15 dei 44 pazienti del gruppo 1 ha sospeso l'assunzione della terapia con Metilfenidato nella formulazione a rilascio immediato e intrapreso la stessa terapia nella formulazione a rilascio modificato recentemente immessa in commercio in Italia (Gennaio 2014).

#### **Caratteristiche auxologiche del campione “*Bone Age*” alla visita baseline (Tabella XXIV)**

La tabella XXIV mostra i parametri auxologici rilevati nei partecipanti al momento dell'arruolamento nel progetto di farmacovigilanza europeo.

I soggetti hanno un'età media di  $8.75 \pm 1.72$  anni (*range* 6.5 – 12.1). Il peso medio alla nascita risulta nella norma ( $3217 \pm 522$  g) così come la settimana gestazionale del parto ( $39.00 \pm 2.49$ ). Sono stati comunque individuati 5 soggetti con un basso peso alla nascita ( $2254 \pm 160$  gr) e 4 soggetti prematuri di cui 3 nati tra la 36° e la 32° settimana, uno prima della 32°.

Il valore assoluto di altezza media è pari a  $132.47 \pm 13.9$  cm (*range* 112 – 160). Il valore assoluto di peso medio risulta di  $33.11 \pm 12.39$  (*range* 17.50 – 76.0) mentre il valore medio di BMI è risultato pari a  $18.38 \pm 3.87$  (*range* 13.82 – 32.46).

Il valore di Z score dell'altezza risulta pari a  $0.06 \pm 1.13$ , descrivendo una popolazione perfettamente nella media rispetto a quanto atteso per parametri di standardizzazione nazionali. Lo Z score del BMI ( $0.12 \pm 1.17$ ) e del peso ( $0.11 \pm 1.21$ ) risultano invece lievemente superiori rispetto ai parametri di standardizzazione nazionali.

Per i 44 pazienti inclusi nelle presenti analisi è stato inoltre calcolato il bersaglio genetico per l'altezza che nei maschi risulta pari a  $174.55 \pm 5.3$ , mentre nelle femmine è pari a  $159.4 \pm 6.8$ . Lo Z score del bersaglio genetico è pari a  $-0.31 \pm 0.85$  nei soggetti di sesso maschile e  $-0.52$  nei soggetti di sesso femminile. Lo Z score dell'altezza corretto per il bersaglio genetico risulta nei maschi pari a  $0.26 \pm 0.92$  e nelle femmine  $0.96 \pm 1.12$ .

#### **Età ossea all'arruolamento (Tabella XXV)**

Nei 44 bambini del presente sotto-studio è stata studiata l'età ossea attraverso la lettura della radiografia della mano e del polso sinistro con il metodo TW2. Tale studio ha evidenziato alla valutazione *baseline* un'età ossea ( $8.07 \pm 2.10$ ) lievemente inferiore rispetto all'età cronologica ( $8.75 \pm 1.72$ ) seppur in modo clinicamente non rilevante. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative anche considerando separatamente le ossa carpali ( $8.45 \pm 2.04$ ) e le ossa lunghe (RUS  $7.67 \pm 2.23$ ). Lo Z score dell'altezza calcolato sostituendo l'età ossea all'età cronologica è risultato pari a  $0.60 \pm 1.04$ . Tale parametro è risultato comunque statisticamente

significativamente differente rispetto allo Z score dell'altezza calcolato per età cronologica ( $p=.001$ )

### **Caratteristiche auxologiche e dell'età ossea. 12 mesi di follow up (Tabella XXVI)**

Altezza e peso: 28 dei 44 bambini inclusi nel presente studio sono stati rivalutati dopo 12 mesi. Durante i 12 mesi di osservazione i bambini risultano cresciuti sia per altezza che per peso. La media del valore assoluto dell'altezza risulta aumentata di circa 7 cm passando da  $129.11 \pm 11.7$  a  $136.14 \pm 12.01$  cm, mentre il valore assoluto del peso risulta aumentato di circa 3 kg, da  $32.81 \pm 13.33$  a  $35.2 \pm 14.2$ . Il BMI risulta stabile nei 12 mesi,  $18.97 \pm 4.16$  al *baseline* e  $18.77 \pm 4.52$  alla visita di follow up.

Z score altezza: Lo z score dell'altezza al *baseline* risulta intorno allo 0 ( $z = -0.01 \pm 1.08$ ), confermando che anche per il gruppo di bambini che ripetono la valutazione dopo 12 mesi i valori di altezza sono perfettamente in media rispetto a quanto atteso per età. Lo z score dell'altezza appare lievemente aumentato alla visita di *follow up* del 12° mese ( $z = 0.11 \pm 1.08$ ) comunque in modo non statisticamente significativo.

Z score peso: Lo z score del peso alla visita *baseline* risulta lievemente superiore allo 0 ( $z = 0.32 \pm 1.18$ ) indicando che i bambini della popolazione in studio hanno un peso lievemente superiore rispetto a quanto atteso per età. Lo z score del peso diminuisce moderatamente al 12° mese di *follow up* ( $z = 0.03 \pm 1.28$ ,  $p = .02$ ), confermando il dato di calo ponderale riscontrato nei primi dodici mesi di terapia anche nel campione totale.

Z score BMI: Lo z score del BMI alla visita *baseline* risulta anch'esso superiore a 0 ( $z = 0.46 \pm 1.04$ ) confermando che i bambini della popolazione in studio sono lievemente "più pesanti" rispetto alla popolazione di riferimento per età. Lo z score del BMI, come quello del peso, diminuisce significativamente al 12° mese di follow up ( $z = 0.02 \pm 1.4$ ,  $p = .02$ ).

Età ossea: nei 28 soggetti che hanno ripetuto lo studio dell'età ossea alla visita del 12 mese è stato rilevato in media un aumento dell'età ossea (da  $7.80 \pm 2.00$  a  $8.86 \pm 1.99$ ) in linea con l'aumento dell'età cronologica (da  $8.2 \pm 1.51$  a  $9.3 \pm 1.5$ ). Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nel confronto dello z score dell'altezza corretto per età ossea tra la misurazione basale ( $0.46 \pm 1.04$ ) e quella effettuata al *follow up* di 12 mesi ( $0.56 \pm 0.92$ ).

### **Caratteristiche auxologiche e dell'età ossea. 24 mesi di follow up (Tabella XXVII)**

Altezza e peso: per 26 dei 44 bambini inclusi nel presente studio sono state ottenute le misurazioni relative ai parametri di crescita e dell'età ossea dopo 24 mesi. Nell'arco dei 24 mesi i bambini continuano a crescere sia per altezza che per peso raggiungendo all'età media di  $10.85 \pm 1.69$  anni un'altezza media in valore assoluto pari a  $146.99 \pm 13.67$  cm, un peso medio di  $42.40 \pm 12.90$  e un BMI medio pari a  $19.33 \pm 4.03$ .

Z score altezza: Dopo 24 mesi lo z score dell'altezza risulta addirittura aumentato rispetto al *baseline*, passando da  $0.18 \pm 1.02$  a  $0.38 \pm 1.08$ , evidenziando quindi uno scarso impatto della terapia farmacologica sull'altezza. Tale incremento non è risultato comunque statisticamente significativo.

Z score peso: Lo z score del peso si mantiene sostanzialmente stabile nell'arco dei 24 mesi passando da un valore di  $0.20 \pm 1.09$  a  $0.15 \pm 1.16$ , evidenziando come il possibile impatto della terapia sul peso sia sostanzialmente limitato ai primi mesi di terapia.

Z score BMI: Per lo z score del BMI si continua ad evidenziare un lieve decremento tra la visita di arruolamento e la visita di follow up al 24 mese, con una significatività comunque limitata (da  $0.14 \pm 1.16$  a  $-0.04 \pm 1.22$ ;  $p=0.039$ ).

Età ossea: nei 26 soggetti che hanno ripetuto lo studio dell'età ossea alla visita del 24 mese è stata rilevata una differenza dell'età ossea ai due tempi (2.77 anni) lievemente superiore rispetto alla differenza dell'età cronologica (2.11 anni) evidenziando una possibile accelerazione nella maturazione ossea. Tale dato è confermato dalla riduzione nei valori dello Z score per l'altezza corretto per età ossea che passa da un valore di  $0.84 \pm 0.94$  a  $0.40 \pm 1.09$  nell'arco dei 24 mesi, differenza non statisticamente significativa ( $p=0.089$ ).  
Lo Z score per l'altezza e quello dell'altezza corretto per età ossea ai 24 mesi risultano sovrapponibili (rispettivamente  $0.38 \pm 1.08$  vs  $0.40 \pm 1.09$ )

### **Prognosi staturale. 24 mesi di follow up (Tabella XXVIII)**

Al fine di confermare un possibile impatto della terapia farmacologica sulla maturazione ossea è stato eseguito anche il calcolo della prognosi staturale attraverso la formula di Tanner (1975) confrontando i dati al *baseline* con quelli ottenuti ai *follow up* dopo 12 e 24 mesi tenendo conto dell'età ossea. Tale analisi è stata condotta nei pazienti di sesso maschile.

Come riportato in tabella XXVIII non si evidenzia una diminuzione del valore di prognosi staturale a nessuno dei due tempi di follow up. Al follow up di 12 mesi si registra una differenza nell'altezza adulta attesa pari a 1.41 cm. Al follow dei 24 mesi la prognosi staturale si conferma



invariata rispetto a quella calcolata al *baseline*, indicando così che la possibile accelerazione nella maturazione ossea riscontrata con lo studio dell'età ossea sia maggiormente correlabile allo specifico pattern di crescita dei soggetti esaminati piuttosto che all'impatto della terapia farmacologica.

#### **4.4 Sintesi dei risultati**

Il campione dei soggetti del gruppo 1, incluso nel sotto-studio di monitoraggio dell'età ossea, presenta anch'esso caratteristiche auxologiche basali appropriate rispetto a quanto atteso per età cronologica. Come nel campione totale, la terapia farmacologica nei primi dodici mesi contribuisce a determinare un moderato calo ponderale, tuttavia per nessun soggetto il calo ponderale è risultato di severità tale da dover richiedere una sospensione della terapia farmacologica.

Lo studio dell'età ossea ha evidenziato un possibile lieve rallentamento della maturazione ossea prima dell'inizio della terapia farmacologica, comunque clinicamente scarsamente significativo. Successivamente all'assunzione del farmaco per 24 mesi, è stata evidenziata una lieve accelerazione della maturazione ossea. Il calcolo della prognosi staturale in età adulta ha consentito di escludere un possibile effetto soppressivo degli stimolanti rispetto all'altezza. Ai diversi tempi di follow up infatti la prognosi staturale è rimasta sostanzialmente invariata.

Si rimanda alla discussione per gli ulteriori commenti.

## 5 DISCUSSIONE

### 5.1 Discussione

Il presente lavoro è stato finalizzato a rispondere ai quesiti ancora aperti relativamente agli effetti del metilfenidato sulla crescita e sulla maturazione puberale in bambini e adolescenti affetti da ADHD e trattati con stimolanti. La ricerca è stata condotta sia attraverso una revisione sistematica dei dati di letteratura, sia tramite un'analisi preliminare dei dati italiani dello studio prospettico, longitudinale, multicentrico, europeo, di farmacovigilanza ADDUCE (*ADHD DRUGS USE CHRONIC EFFECTS*). Tale studio rappresenta al momento il più vasto studio europeo, disegnato in risposta alle richieste della Commissione per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) al fine di acquisire precise informazioni sugli effetti nel lungo termine del Metilfenidato (MPH). Le informazioni di sicurezza sono state raccolte, in quattro paesi europei (Italia, Ungheria, Germania, Gran Bretagna), su una coorte di 800 bambini e adolescenti che intraprendono per la prima volta un trattamento farmacologico con Metilfenidato, e confrontate con quelle raccolte all'interno di una coorte di 400 soggetti ADHD che non assumono terapia farmacologica con stimolanti e 400 soggetti di controllo non ADHD.

Come evidenziato nei risultati della revisione sistematica, i primi studi che hanno messo in evidenza un possibile effetto soppressivo degli stimolanti sulla crescita in bambini ADHD sono stati pubblicati nei primi anni '70. Safer e coll. (Safer et al., 1972; Safer&Allen 1973) hanno presentato le prime evidenze che la somministrazione prolungata di metilfenidato e altri stimolanti potesse rallentare la crescita nei bambini iperattivi riportando una riduzione nel tasso di crescita di circa 3 cm di altezza durante 3 anni consecutivi di terapia con stimolanti. Il deficit di altezza di circa 1 cm/anno, e di peso di circa 0.5 Kg/anno, sono stati correlati ad una posologia giornaliera comunque superiore ai 20 mg/die. Nel 1975 gli stessi autori hanno osservato un *rebound* della crescita sia per il peso che per l'altezza, con un recupero ponderale addirittura pari al 130% dell'aumento ponderale atteso, in seguito alla sospensione estiva della terapia farmacologica (Safer et al., 1975). Anche Quinn&Rapoport nello stesso anno (1975) hanno confermato un effetto sull'altezza per posologie superiori ai 20 mg/die in 23 soggetti trattati con MPH rispetto a 13 soggetti trattati con Impipramina e 12 ADHD di controllo che avevano sospeso la terapia farmacologica.

Mattes & Gittelman (1983) hanno riportato un deficit staturale di 3.3 cm durante l'arco di 4 anni di terapia; la stessa autrice (Gittelman-Klein) nel 1988 ha randomizzato i bambini ADHD

in due gruppi prevedendo una sospensione estiva per un gruppo e la continuità terapeutica per l'altro, dimostrando che il gruppo che assumeva la terapia continuativamente presentava un minor guadagno staturale rispetto al gruppo che faceva la "vacanza terapeutica" (Gittelman Klein et al., 1988).

Negli stessi anni diversi autori hanno riportato invece risultati opposti, evidenziando uno scarso impatto sulla crescita nei bambini trattati con stimolanti.

Millichap&Millichap (1975) hanno evidenziato, in una popolazione di 50 soggetti ADHD in età scolare, una distribuzione dei percentili di peso e altezza comparabili ai dati normativi per posologie di Metilfenidato all'interno di un range terapeutico tra i 10 e i 40 mg/die. Negli anni seguenti, Gross ha misurato 60 soggetti iperattivi (28% dei quali maggiori di 18 anni alla fine dello studio), ogni anno, per circa 5 anni di trattamento con MPH, senza riportare un deficit nell'altezza (Gross et al., 1976). Greenhill et al., (1984) hanno riportato una diminuzione nei percentili di peso e altezza in soggetti trattati con amfetamine, mentre per gli 8 soggetti trattati con MPH veniva registrata solo una diminuzione nella velocità di crescita per il peso ma non per l'altezza. Kalachnick et al. (1982), comparando 25 bambini ADHD in trattamento con Metilfenidato con 8 ADHD non trattati e 25 soggetti di controllo sani, non hanno evidenziato effetti soppressivi sull'altezza per dosi fino a 0.8mg/kg/die per 1-2 anni o pari a 0.6 mg/kg/die per tre anni di trattamento. Altri due studi pubblicati ai primi anni novanta non hanno evidenziato alcun impatto su peso e altezza; anche in questi studi gli *outcome* erano espressi in termini di percentili e differenza tra valori attesi e osservati (Vincent et al., 1990; Zeiner et al., 1995).

E' importante rilevare come tutti gli studi pubblicati fino a metà degli anni '90 risentano di un comune importante limite metodologico relativo agli *outcome* considerati. Nella maggior parte di questi studi vengono infatti confrontati valori medi assoluti di peso e altezza, con la scarsa attendibilità che ne consegue, oppure, negli studi più accurati, si fa riferimento ai percentili delle curve standardizzate. Anche questo metodo non è comunque scevro da grosse distorsioni che complicano l'interpretazione dei risultati. Utilizzando i confronti tra le medie dei percentili, si rischia infatti di enfatizzare o sovrastimare le piccole differenze intorno al 50° centile e viceversa di sottovalutare il significato clinico delle stesse differenze agli estremi delle curve. Basti pensare che una differenza di 5 percentili tra il 48° e il 53° centile per un bambino di 11 anni equivale a 0.83 cm, mentre la stessa differenza tra il 1° e il 6° percentile indica una differenza di 5.2 cm per un bambino della stessa età (Spencer et al., 1996).

Gli studi pubblicati successivamente hanno generalmente utilizzato come misura di outcome primario il valore standardizzato di Z score per peso, altezza e velocità di crescita, consentendo dei confronti più appropriati. Tale standardizzazione evita infatti distorsioni matematiche e corregge il valore per età, consentendo di differenziare sensibilmente le differenze a tutti i livelli

della curva. Tale standardizzazione tiene conto anche di variabili geografiche, con diverse versioni elaborate sulla base dell'etnia dei soggetti.

Nonostante l'utilizzo di misure di *outcome* più appropriati, anche negli studi pubblicati più recentemente, si riscontrano importanti limiti metodologici che complicano l'interpretazione dei risultati e che, ai fini di questo lavoro di ricerca, hanno reso difficoltoso un confronto quantitativo tramite una meta-analisi. La numerosità del campione è spesso insufficiente per interpretare i risultati alla luce di un adeguato potere statistico; la tipologia della popolazione studiata non è adeguatamente selezionata (popolazioni miste e scarsa differenziazione tra condizione di drug naive rispetto ad una precedente esposizione al trattamento) e le variabili relative alla terapia farmacologica sono riportate in maniera imprecisa (scarsa valutazione dell'aderenza terapeutica, mancata specificazione delle vacanze terapeutiche, inadeguata considerazione di terapie farmacologiche concomitanti). Gli studi differiscono inoltre tra di loro per criteri di inclusione ed esclusione e in maniera importante per il disegno dello studio, spesso di tipo retrospettivo e senza un adeguato campione di controllo.

L'interpretazione dei dati di crescita è inoltre complicata da altri importanti fattori. Bisogna ricordare innanzitutto che l'altezza non varia linearmente con l'età, pertanto più ampio è il range di età che viene incluso all'interno dello studio, maggiore è la variabilità dei risultati che si ottiene dai confronti diretti tra le medie (Chinchilli et al., 1990). La restrizione del range d'età non è comunque sufficiente per ottenere risultati più affidabili: risulta infatti fondamentale anche definire lo stadio di maturazione puberale, in quanto la velocità di crescita appare strettamente correlata a questo parametro ed è pertanto fondamentale ai fini della valutazione di possibili deficit di crescita in età adolescenziale.

Alla luce di tutti i limiti descritti, è comprensibile come, a tutt'oggi, persistano ancora incertezze rispetto agli effetti degli stimolanti sulla crescita e il perché si sia quindi reso necessario lo sviluppo di un ampio studio prospettico europeo che tenesse in considerazione tutti i suddetti fattori e consentisse di acquisire dati di alta qualità, al fine di trovare risposte adeguate ai quesiti ancora non chiariti. I maggiori punti di forza dello studio prospettico esaminato nel presente lavoro comprendono l'elevata numerosità del campione arruolato, il confronto con due popolazioni di controllo (ADHD non trattati farmacologicamente e controlli non ADHD), l'inclusione di soli soggetti *drug naive* per il metilfenidato e la dettagliata raccolta di informazioni rispetto a importanti potenziali fattori moderatori e mediatori relativi sia alle caratteristiche dei soggetti (età, genere, stadio di maturazione puberale, stato socio-economico, parametri auxologici basali) che alla terapia farmacologica (dose, durata del trattamento, compliance, vacanze terapeutiche, terapie concomitanti e/o pregresse).

I risultati dei più recenti studi di letteratura inclusi nella revisione sono stati pertanto commentati insieme ai risultati del nostro studio prospettico.

Le analisi preliminari effettuate sul campione italiano arruolato nello studio prospettico ADDUCE hanno permesso di esaminare i parametri di crescita basali attraverso un confronto con i dati normativi italiani e tra gruppi clinici e di controllo (gruppo 1: ADHD-MPH+, gruppo 2: ADHD- NO MPH e gruppo 3: Controlli, non ADHD). Il gruppo che ha intrapreso la terapia farmacologica con Metilfenidato (gruppo 1) è stato inoltre monitorato nell'arco di un periodo di 24 mesi e confrontato con il gruppo di controllo (costituito dal campione di soggetti ADHD non trattati farmacologicamente e il gruppo di soggetti non ADHD) al fine di esplorare le variazioni dei valori standardizzati di Z score dell'altezza, del peso e del BMI e il possibile impatto della terapia sulla maturazione puberale. Nello stesso gruppo trattato con Metilfenidato è stato inoltre effettuato un più accurato inquadramento auxologico attraverso lo studio dell'età ossea.

Alla visita di arruolamento baseline, i partecipanti allo studio presentano un'altezza adeguata rispetto a quanto atteso per i dati normativi italiani (Z score h =  $0.25 \pm 1.13$  per il gruppo 1;  $0.17 \pm 1.12$  per il gruppo 2 e  $-0.17 \pm 1.48$  per i controlli), così come il peso (Z score w =  $0.35 \pm 1.23$  per il gruppo 1;  $0.08 \pm 1.13$  per il gruppo 2 e  $-0.23 \pm 1.13$  per i controlli). Globalmente, i pazienti del gruppo 1 risultano lievemente più alti e più pesanti rispetto ai gruppi di controllo anche se non in maniera statisticamente significativa, e tale dato si conserva anche quando il campione è stratificato per età e maturazione puberale. Nei bambini in età prepubere lo Z score del BMI del gruppo che intraprende la terapia farmacologica è significativamente più alto rispetto ai controlli ( $0.36 \pm 1.18$  vs  $-0.06 \pm 1.08$ ,  $p=.03$ ). Tali dati appaiono confermati da recenti evidenze che mostrano come i soggetti con ADHD presentino generalmente Z score del BMI significativamente più elevati rispetto a soggetti non affetti da ADHD (Biederman et al., 2003; Curtin et al., 2005; Faraone et al., 2005; Holtkamp et al., 2004 ; Ptacek et al., 2009; Spencer et al., 1996, 2006; Swanson et al., 2006; Schwartz et al., 2014). In una recente revisione è stata infatti evidenziata una significativa associazione tra ADHD e obesità, spiegabile sia in termini di meccanismi neurobiologici comuni (alterata sensibilità alla gratificazione, alterazioni a livello di BDNF e del recettore della melanocortina) sia come conseguenza della marcata impulsività degli ADHD che potrebbe tradursi in compulsività alimentare (Cortese & Vincenzi, 2012). Nello studio di Ptacek e collaboratori (2009), oltre al BMI sono stati esaminati altri indici di massa corporea quali la percentuale di massa grassa e la circonferenza addominale. Anche questi parametri risultavano significativamente più elevati negli ADHD rispetto ai soggetti di controllo. Tali dati sono confermati inoltre da un'importante revisione sistematica su studi longitudinali che ha valutato l'effetto degli stimolanti sulla crescita nei bambini riportando un valore medio di z score dell'altezza di 0.08 (95% IC -0.01-0.17) e un valore medio di z score del peso di 0.47

(95% IC 0.39-0.56) suggerendo che i bambini ADHD, prima del trattamento, fossero più pesanti e lievemente più alti rispetto ai parametri di riferimento (Faraone et al., 2008). Sebbene queste evidenze possano risentire di un bias del campione, potrebbero anche indicare l'esistenza di un pattern di crescita caratteristico dell'ADHD.

Il gruppo di ricerca di Kaffman (1979) fu il primo ad ipotizzare che l'ADHD di per sé potesse essere associato ad una disregolazione della crescita, all'interno del loro studio su bambini affetti da *Minimal Brain Dysfunction* (MBD). In tale studio gli autori riscontrarono che i soggetti non trattati farmacologicamente presentavano comunque ampie variazioni individuali nei tempi di maturazione fisica. In conseguenza di tale riscontro proposero l'ipotesi che i soggetti MBD si caratterizzassero per un pattern di crescita anomalo che avrebbe quindi potuto determinare inaspettate variazioni nei percentili di crescita durante il trattamento farmacologico.

Successivamente altri studi hanno evidenziato l'ipotesi di un alterato pattern di crescita correlato alla condizione stessa di ADHD piuttosto che all'esposizione alla terapia farmacologica, rilevando tassi di crescita sia diminuiti (Spencer et al., 1996; Hanc & Cieslik, 2008) che aumentati (Swanson et al. 2006, 2007). Nel 1996 Spencer et al., formularono la teoria che un ritardo nella maturazione fosse caratteristico degli ADHD in quanto, attraverso un confronto cross-sectional tra 124 ADHD e 109 soggetti di controllo, dopo 4 anni di terapia, i ragazzi più piccoli, e non gli adolescenti, presentavano un deficit di altezza e di peso significativamente maggiore rispetto ai controlli. Il fatto che il deficit venisse compensato in età adolescenziale e che non fosse correlato alla terapia farmacologica fece propendere per la teoria che l'alterato pattern di crescita fosse una temporanea manifestazione dell'ADHD per sé. Nel 2003, lo stesso gruppo di ricerca ha confermato tale tendenza anche in un campione femminile, tuttavia la differenza tra le pre-adolescenti e le ragazze del gruppo di controllo non raggiungeva la significatività statistica. Anche in questo studio, così come nel successivo follow up a 10 anni, lo stesso gruppo di ricerca non ha trovato una correlazione con la terapia farmacologica concludendo che la terapia con stimolanti non causerebbe quindi un impatto negativo sulla crescita (Biederman et al., 2010). Tale ipotesi è stata confutata dallo studio MTA basato sull'analisi dei sottogruppi naturalistici. Questa analisi (utilizzando valori di z score per il confronto) ha mostrato che i pazienti ADHD, che non avevano ricevuto trattamento durante i due anni dello studio, crescevano più velocemente, se paragonati al tasso di crescita di riferimento, rispetto ai pazienti con ADHD che avevano assunto il farmaco. I dati provenienti dallo studio MTA, pur non essendo da soli sufficienti, sembrano suggerire quindi che l'ADHD di per sé non causi un ritardo di crescita (Swanson et al., 2007).

Il confronto dei parametri di crescita nel nostro campione, ai diversi tempi di follow up, ha consentito di evidenziare l'assenza di un effetto soppressivo della terapia farmacologica sull'altezza in quanto i valori di z score dell'altezza basali ( $0.32 \pm 1.18$ ) risultano sostanzialmente invariati alla visita al 6° mese ( $0.34 \pm 1.13$ ), o addirittura aumentati nel confronto tra la visita basale e il 24° mese di follow up (rispettivamente  $0.11 \pm 0.97$  e  $0.27 \pm 1.0$ ), senza differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo. Le analisi sul peso e sul BMI hanno invece rivelato una moderata riduzione dei valori di z score sia del peso ( $T0 = 0.13 \pm 1.23$ ;  $T12 = -0.02 \pm 1.22$ ;  $p = .027$ ) che del BMI ( $T0 = 0.05 \pm 1.37$ ;  $T12 = -0.22 \pm 1.34$ ;  $p = .04$ ) rispetto ai controlli ( $p=0.04$ ) durante il primo anno di terapia con successiva normalizzazione nel secondo anno.

Tali risultati appaiono in linea con gli studi inclusi nella revisione che hanno evidenziato uno scarso impatto sull'altezza e un possibile lieve impatto sul peso principalmente durante i primi mesi di terapia (Wilens et al., 2003; Pliszka et al., 2006; Spencer et al., 2006; Findling et al., 2009).

Un recente studio (Schwartz et al., 2014) che ha esaminato i parametri di crescita in un ampio studio epidemiologico ( $n= 163.820$ , età 3-18) in cui sono stati individuati 13.789 soggetti che hanno ricevuto diagnosi di ADHD, ha confermato che i soggetti affetti da ADHD presentavano prima della terapia valori di BMI più elevati rispetto alla popolazione generale e che i soggetti trattati farmacologicamente presentavano all'inizio della terapia un effetto significativo sul peso che poi tendeva ad attenuarsi durante l'adolescenza. Anche i dati forniti dallo studio di Spencer e coll. (2006) evidenziano una perdita di peso maggiore nei primi 6 mesi di terapia che poi tende a stabilizzarsi nei successivi mesi e un deficit staturale che, diventa significativo solo dopo i primi 12 mesi di terapia, alla fine del 21° mese di follow up con un'altezza di circa 0.23 cm inferiore rispetto a quanto atteso. Dosi elevate e una più lunga durata del trattamento mostravano un impatto maggiormente significativo sul peso (Spencer et al., 2006). Charach e coll. (Charach et al., 2006), in uno studio naturalistico, hanno seguito per 5 anni un gruppo di bambini che avevano utilizzato psicostimolanti per periodi di tempo prolungati. Anche in questo caso il rischio di un decremento nel tasso di crescita ponderale era statisticamente significativo a dosi costanti di MPH  $\geq 1.5$  mg/kg/die. Anche lo studio di Zachor et al. (2006) evidenzia una perdita di peso importante durante i primi mesi di trattamento con stimolanti e fino ai 24 mesi di follow up, successivamente le variazioni di peso e BMI non risultavano clinicamente significative. E' interessante peraltro evidenziare che lo stesso studio, così come quello precedente di Scherets (1996) e di Sund & Zeiner (2002), riporta un effetto più marcato sul peso nei soggetti già tendenzialmente in sovrappeso, assicurando su un possibile impatto sfavorevole nei bambini che risultano sottopeso fin dall'inizio della terapia. All'interno

del nostro campione non è stata rilevata una correlazione tra la diminuzione del peso e del BMI e la condizione di sovrappeso. Tuttavia anche nei soggetti con un BMI nella norma, o addirittura al di sotto della norma, non è mai stato necessario sospendere la terapia per un eccessivo calo ponderale.

Altri studi hanno invece messo in evidenza un effetto soppressivo degli stimolanti anche sull'altezza, che, in accordo con quanto descritto in alcune revisioni (Poulton et al., 2005; Vitiello et al., 2008), si manifesterebbe più tardivamente rispetto a quello sul peso (Faraone et al., 2007; Spencer et al., 2006; Lisska & Rivkees, 2003) con un andamento anch'esso remittente nel tempo (Poulton&Cowell 2003; Klein& Manuzza 1988; Safer et al., 1973).

All'interno della revisione sistematica di Faraone et al. (2008), il 38% degli studi esaminati ha evidenziato un significativo impatto degli stimolanti sulla crescita, con un'attenuazione statisticamente significativa di tale impatto nel tempo, sia in termini di peso che di altezza. Poulton e Cowell (2003) hanno evidenziato che il deficit di altezza era maggiore durante i primi 6 mesi di terapia e si registrava una normalizzazione nei successivi 30-42 mesi. Circa 10 anni dopo in 24 bambini drug naive (media 7 anni), Poulton e coll. mostrano significative riduzioni, a 3 anni, di tutti i parametri di crescita dopo trattamento con MPH o amfetamine caratterizzate da un maggiore rallentamento nei primi sei mesi di terapia. Anche in questo lavoro il tasso di crescita, infatti, mostra una normalizzazione nel tempo (Poulton et al., 2012).

Questo caratteristico andamento e la possibile normalizzazione nel tempo dei parametri di crescita nei trattamenti prolungati potrebbero spiegare alcuni risultati negativi in studi che hanno considerato un campione non *drug naive* ma di soggetti che avevano già precedentemente assunto stimolanti (Pliszka et al., 2006). Dati in favore di una correlazione tra precedente esposizione agli stimolanti e entità del deficit di crescita arrivano anche dallo studio di Faraone e coll., che mostra come la condizione di drug naive all'inizio dello studio sia associata ad una maggiore perdita di peso e BMI nel corso del trattamento con MPH a rilascio transdermico (Faraone et al., 2007).

Nello studio MTA (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*), uno dei principali studi su efficacia e tollerabilità a lungo termine del MPH, coordinato dall'Istituto Nazionale per la Salute Mentale (NIMH) degli Stati Uniti, che ha messo a confronto quattro gruppi assegnati in maniera randomizzata a trattamento non farmacologico, trattamento di routine (dose media 23 mg/die), intervento combinato (dose media 31 mg/die), trattamento farmacologico intensivo (38 mg/die), l'effetto sul deficit di crescita era fortemente collegato alla dose. Considerato il possibile *bias* dovuto al numero di soggetti che avevano assunto stimolanti



precedentemente all'entrata nello studio, ulteriori analisi sono state effettuate seguendo in maniera naturalistica i soggetti dopo la fine dello studio a 14 mesi. Le analisi dei dati, riportate in tale studio, confermano un effetto soppressivo sulla crescita maggiormente evidente durante i primi due anni di trattamento e ancora osservabile nel terzo con deficit di 2 cm e 2.7 Kg nel gruppo '*newly medicated*' rispetto al gruppo '*unmedicated*' (Swanson et al., 2007). Dall'analisi a 3 anni di follow-up, emerge comunque che la riduzione della crescita è maggiore durante il primo anno, per poi diminuire durante il secondo e scomparire durante il terzo.

Nel nostro studio, in cui i dosaggi durante il primo anno di terapia sono stati titolati intorno ai  $0.73 \pm 0.33$  mg/kg, all'interno di un range terapeutico tra i 10 e i 50 mg/die, le correlazioni tra i cambiamenti nell'altezza e nel peso e la posologia in cronico con Metilfenidato non hanno evidenziato risultati significativi. Altri studi sembrano non confermare l'effetto dose dipendente (Spencer et al., 1996; Scherts et al., 1996; Sund&Zeiner 2002; Durà Travè et al., 2012), così come lo studio di Swanson e coll. (2006), non incluso nella presente revisione perché condotto su una popolazione in età prescolare. All'interno di tale studio ( $n = 95$ ) è stato riscontrato un deficit nella crescita staturale annua di circa il 20% (-1.38 cm/anno) e ponderale di circa il 55% (-1.32 Kg/anno) rispetto a quanto atteso, indipendentemente dalla dose somministrata (Swanson et al., 2006). Tale riscontro, da una parte potrebbe spiegarsi con la particolarità del campione e con una maggiore sensibilità dei bambini più piccoli al metilfenidato, dall'altra potrebbe risentire delle basse dosi utilizzate in questo studio (media 14 mg/die).

Tuttavia un possibile effetto dose dipendente nel deficit di crescita è stato accertato in diversi studi che hanno dimostrato che dosi più alte di metilfenidato risultano predittive di maggiori deficit in altezza (Lisska & Rivkees, 2003; Pliszka et al., 2006; Faraone et al., 2007).

Charach e coll., in uno studio naturalistico della durata di 5 anni, hanno dimostrato che, a parità di durata del trattamento, dosi maggiori di MPH risultavano associate a maggiori deficit di crescita. In particolare, dosi di  $\geq 2.5$  mg/kg/die erano associate ad un rischio di riduzione nel tasso di crescita in altezza dopo 4 anni (Charach et al. 2006).

Pliszka e coll., pur non ottenendo risultati finali statisticamente rilevanti, hanno trovato una correlazione significativa inversamente proporzionale tra dose cumulativa di stimolanti e cambiamento in altezza (Pliszka et al., 2006). Anche nel recente studio di Poulton et al. (2013) è stata evidenziata una correlazione negativa tra la dose e la velocità di crescita in altezza nei soggetti più grandi (tra i 14 e i 16 anni), suggerendo un possibile impatto della terapia sul tasso di maturazione durante la pubertà, principalmente in termini di rallentamento del picco di velocità di crescita. Nello studio di popolazione di Harstad (2014), in cui il trattamento con gli

stimolanti non appariva interferire sull'età media di raggiungimento del picco di velocità di crescita né sull'altezza raggiunta in età adulta, è stata riscontrata una correlazione positiva con la durata del trattamento. Nei soggetti trattati con stimolanti per più di tre mesi l'età del picco di crescita risultava più elevata rispetto ai soggetti drug naive.

L'impatto limitato della terapia con stimolanti all'interno del nostro campione italiano può essere in parte spiegato anche considerando che la gran parte dei soggetti all'interno dello studio effettuava regolari "vacanze terapeutiche" con sospensione del trattamento durante l'estate, durante le vacanze scolastiche e nel weekend. Le vacanze terapeutiche sono suggerite all'interno delle linee guida NICE per i soggetti che presentano un effetto sfavorevole della terapia sulla crescita, si raccomanda però cautela nell'intraprendere tale strategia e di valutare attentamente il rapporto costo-beneficio che l'interruzione della terapia può avere in termini di controllo dei sintomi dirompenti e inattentivi (Van de Loo-Neus et al., 2011). In Italia, la terapia con stimolanti, reintrodotta sul mercato solo dal 2007, è somministrata principalmente per consentire un adeguato funzionamento scolastico, e considerato che le regole sociali sono meno rigide negli altri contesti, le vacanze terapeutiche sono praticamente la regola. Una recente revisione degli studi di letteratura pubblicati dal 1972 al 2013, ha preso in esame 22 studi in cui venivano esplicitamente esaminati i vantaggi delle vacanze terapeutiche sugli effetti collaterali. Tale revisione ha confermato che le vacanze terapeutiche si associavano a possibili vantaggi rispetto agli effetti sulla crescita per i ragazzi che effettuavano vacanze terapeutiche più lunghe, con effetti benefici sull'appetito e sul sonno anche in seguito a brevi sospensioni (Ibrahim & Donyai 2015). Tuttavia tra gli studi esaminati all'intero della nostra revisione emergono risultati contrastanti. Gli studi più vecchi evidenziano un tasso di crescita accelerato con la sospensione estiva della terapia (Safer et al., 1972), e significativi effetti sull'altezza (Klein et al., 1988) e sul peso (Satterfield et al., 1979) dopo due anni di sospensione estiva. Studi più recenti invece non hanno evidenziato alcuna relazione tra la vacanza terapeutica e gli effetti sulla crescita (Pliszka et al., 2006; Spencer et al., 2006). La discordanza tra i risultati va esaminata comunque alla luce di alcuni importanti limiti degli studi. Quelli che hanno riscontrato un effetto positivo non hanno spesso tenuto conto della durata della terapia, esaminando popolazioni miste che includevano sia drug naive che soggetti che assumevano la terapia da lungo tempo. Gli studi che non hanno trovato una correlazione positiva non hanno comunque controllato tale fenomeno nel dettaglio, lasciando al genitore la possibilità di decidere quando e come effettuare le pause terapeutiche e mettendo insieme soggetti con diversi "livelli" di vacanze terapeutiche (settimane vs mesi).

Uno dei maggiori punti di forza del presente lavoro è quello di aver considerato nell'analisi dei dati di crescita non solo la stratificazione per fasce d'età, ma anche la fase di maturazione puberale dei partecipanti secondo la stadiazione di Tanner. La velocità di crescita in altezza infatti aumenta drammaticamente all'inizio della pubertà, ma al momento solo un numero esiguo di studi ha considerato lo sviluppo puberale e ciò potrebbe aver contribuito a diminuire la capacità di individuare possibili effetti negativi degli psicostimolanti sulla crescita.

Zhang e coll. hanno incluso nel campione solo soggetti che non avevano iniziato lo stadio II di Tanner (Zhang et al., 2010) mentre Gadow descrive genericamente un campione di soggetti prepuberi. Dall'analisi del campione diviso in sottogruppi in base allo stadio di Tanner ( $\leq 2-3$  o  $\geq 3-4$ ), Spencer ottiene una differenza significativa nell'altezza (z score) solo nei bambini in una fase precoce puberale, rappresentata dallo stadio di Tanner uguale o inferiore a 2-3 (Spencer et al., 1996). Nei risultati di questi studi potrebbe quindi essere stato determinante l'aver tenuto in conto lo stadio puberale, permettendo una più precisa standardizzazione della popolazione.

All'interno del nostro campione non è stata evidenziata una alterazione della maturazione puberale nei soggetti in trattamento farmacologico rispetto ai soggetti di controllo dopo 12 mesi di terapia. Tale dato è confermato da una recente pubblicazione che ha esaminato i possibili effetti della terapia con stimolanti sulla maturazione puberale nei pazienti arruolati all'interno dell'MTA (Greenfield et al., 2014). Il confronto tra soggetti in trattamento, soggetti ADHD non in trattamento e la popolazione sana di controllo ha permesso di escludere, in un follow up di 36 mesi un ritardo della maturazione sessuale correlabile alla terapia farmacologica.

Il presente lavoro è uno dei pochissimi studi in cui la crescita dei soggetti trattati farmacologicamente è stata valutata anche attraverso la misurazione dell'età ossea con la lettura della radiografia della mano e del polso sinistro, secondo il metodo di Tanner e Whitehouse II, con misure ripetute nei diversi *follow up*.

Lo studio dell'età ossea nel nostro campione al *baseline* ha evidenziato un lieve ritardo nella maturazione ossea rispetto all'età cronologica nei soggetti di sesso maschile, come dimostrato dalla differenza lievemente significativa fra l'sds dell'altezza dei soggetti con l'sds corretto per il bersaglio genetico ( $p=0.03$ ). Al follow up di 12 mesi, i soggetti in trattamento farmacologico, mostrano una crescita ossea adeguata rispetto a quanto atteso per età cronologica. Tale dato è confermato dai valori di z-score dell'altezza corretto per età ossea che appaiono sostanzialmente invariati nei due tempi di monitoraggio clinico ( $0.42 \pm 1.04$  al T0 e  $0.56 \pm 0.92$  al T12). Al 24 mese si assiste ad una lieve accelerazione della maturazione ossea con parametri di età ossea perfettamente in linea all'età cronologica e un valore di Z score per l'altezza e di Z score per l'altezza corretto per età ossea esattamente sovrapponibili

(rispettivamente  $0.38 \pm 1.08$  e  $0.40 \pm 1.09$ ). Due recenti studi (Poulton et al., 2012; Lahat et al., 2014) hanno indagato le variazioni di densità ossea in soggetti trattati con stimolanti, metilfenidato o dexamfetamina, fornendo risultati contrastanti. Nello studio di Poulton et al., in cui sono stati studiati 34 soggetti *drug naïve* di età compresa tra i 4.7 e 9.1 anni lungo un periodo di 36 mesi, è stato evidenziato un impatto significativo degli stimolanti sul metabolismo osseo nel lungo termine con un turnover e un accrescimento osseo sostanzialmente ridotto. Lo studio di Lahat et al., condotto in 10 pazienti confrontati con un gruppo di 10 soggetti di controllo con un follow up di 12 o 24 mesi non ha invece evidenziato alcun impatto significativo sulla densità minerale ossea negli ADHD trattati farmacologicamente rispetto ai controlli.

E' indispensabile sottolineare che tutti i risultati ottenuti dall'analisi dei dati di crescita andrebbero comunque confermati al raggiungimento della statura definitiva al fine di consentire un'adeguata comprensione degli effetti clinicamente significativi della terapia farmacologica nei soggetti in età evolutiva. Nel nostro campione l'analisi della prognosi staturale ripetuta ai vari tempi di trattamento ha confermato un scarso impatto della terapia con stimolanti sull'altezza, in quanto anche dopo due anni di trattamento e un'apparente accelerazione della maturazione ossea, la prognosi staturale rimaneva invariata.

Studi su adulti, che da bambini erano stati trattati con psicostimolanti, suggeriscono che l'altezza finale potrebbe non essere significativamente compromessa sebbene questa ipotesi rimanga ancora incerta e necessiti di ulteriori indagini (Kramer et al., 2000; Safer et al., 1975; Klein et al., 1988; Satterfield et al., 1979). Hechtman e coll. hanno messo a confronto un gruppo di 20 maschi trattati con MPH con uno di 68 soggetti non trattati farmacologicamente e uno di controllo di 20 soggetti, la maggior parte dei quali maggiori di 18 anni (età media 21.1 anni, 21.8 anni e 19.6 anni, rispettivamente): le differenze tra i tre gruppi non sono risultate significative (Hechtman et al. 1984). Un altro studio ha confrontato un gruppo di ragazzi iperattivi (età minima 16 anni; media 17.9) trattati con MPH, con un gruppo di controllo di stesso stato socioeconomico. Dall'analisi dei dati non sono emerse differenze significative nell'altezza, sebbene in un sottogruppo si fosse osservata una correlazione tra deficit di crescita e assunzione di stimolanti in età pediatrica (Klein & Mannuzza, 1988). Biederman et al., (2010) nel loro studio caso controllo al 10° anno di *follow up*, in una popolazione di età media di 21 anni, non hanno messo in luce alcuna evidenza che il trattamento con stimolanti determinasse un impatto sulla crescita.

Una recente ricerca effettuata utilizzando i dati del 2004-2005 del NESARC (*National Epidemiologic survey on Alcohol and Related Conditions*, Peyre et al., 2013) ha anch'essa confermato l'assenza di differenze significative nell'altezza raggiunta in età adulta in soggetti ADHD trattati farmacologicamente durante l'età evolutiva ( $n = 216$ ), rispetto a soggetti ADHD che non hanno mai assunto stimolanti ( $n=591$ ) e soggetti di controllo ( $n = 34.652$ )

## 5.2 Limiti dello studio

Il presente lavoro oltre ai citati punti di forza presenta alcuni limiti da tenere in considerazione.

Innanzitutto, lo studio prospettico è multicentrico, e include numerosi siti in quattro differenti paesi. Se ciò da una parte ha consentito l'arruolamento di un gran numero di pazienti, ha d'altra parte implicato che le misurazioni venissero effettuate da un vasto numero di esaminatori diversi, con conseguente possibile minor precisione delle stesse, nonostante un *training* formativo comune e altamente specifico all'inizio dello studio.

Il coordinamento dei diversi paesi, nel rispetto delle scadenze per la condivisione dei dati in un unico database elettronico, ha comportato notevole dispendio di energia. E' stato inoltre necessario effettuare ripetuti controlli per escludere errori di digitazione nella trascrizione dei dati dalla versione cartacea della CRF sul database condiviso da tutti i centri; tale verifica è ancora in corso, in vista del *data-lock* del database.

La natura stessa dello studio, longitudinale e di coorte, ha determinato un fisiologico tasso di *drop out* con la mancata acquisizione di alcuni dati alle visite di follow up, soprattutto nel caso dei soggetti non farmacologici, generalmente meno interessati a proseguire regolari visite di controllo.

Le differenze emerse nell'analisi della scala SNAP, per la valutazione dei sintomi dirompenti, hanno evidenziato una possibile minor severità dei sintomi nel gruppo di controllo non farmacologico, non consentendo appieno di escludere che possa rappresentare una popolazione clinica differente.

Il presente lavoro ha inoltre esaminato un solo tipo di psicostimolanti, il Metilfenidato, e principalmente nella formulazione a rilascio immediato. I risultati quindi sono difficilmente generalizzabili a tutti gli stimolanti, un'analisi più accurata dovrebbe essere effettuata tenendo in considerazione le formulazioni a rilascio modificato solo recentemente immesse in commercio in Italia.

### 5.3 Conclusioni e implicazioni cliniche

L'ADHD è una condizione cronica che persiste in adolescenza e in età adulta (Kooij et al., 2005), pertanto i pazienti possono ricevere una terapia cronica per diversi anni. Ciò può essere comprensibilmente accompagnato a preoccupazioni da parte dei genitori per i possibili effetti nel lungo termine.

Gli studi sull'uso degli psicostimolanti in età evolutiva nel lungo termine, condotti a tutt'oggi, non hanno fornito risposte esaustive riguardo una possibile interferenza sulla crescita. Sulla base dei risultati esposti nel presente lavoro è verosimile che il metilfenidato possa determinare un modesto effetto soprattutto sul peso e, marginalmente sull'altezza, con successiva remissione nel tempo e scarso impatto sull'altezza in età adulta. Gli effetti del MPH sulla crescita sarebbero quindi minimi e scarsamente preoccupanti dal punto di vista clinico per la maggior parte dei soggetti affetti da ADHD. Per i pazienti, l'impatto sul peso è generalmente meno preoccupante, considerato che può modificarsi durante l'arco di tutta la vita; il significato di un deficit di crescita rispetto all'altezza attesa, deve essere invece considerato nel contesto dei benefici dei pazienti che ricevono la terapia e in base alla entità del deficit.

I pochi dati disponibili sulla maturazione puberale al momento sembrano far propendere per l'esclusione di un possibile effetto del farmaco sulla maturazione sessuale nei soggetti ADHD trattati.

Sulla base delle presenti evidenze è comunque suggeribile continuare a far riferimento alle attuali linee guida (Graham et al., 2011) che raccomandano di effettuare rigorose e periodiche verifiche cliniche nei bambini e adolescenti in trattamento con stimolanti, che comprendano i parametri di crescita e sessuali.

Lo studio ADDUCE (ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER DRUGS USE CHRONIC EFFECTS) con un rigoroso follow up e un ampio campione clinico e di controllo contribuirà a chiarire gli effetti nel lungo termine della terapia con metilfenidato, e a sviluppare procedure di sorveglianza rimodulate per il singolo paziente, migliorando l'*outcome* della terapia.

## 6 Bibliografia

AACAP (2007) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:894-921.

AAP ADHD (2011). Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 128: 1007-1022

Adeyemo, B.O. Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ et al. (2014). Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 18, 576-584 (2014).

Adriani W., Leo D., Guarino M., Natoli A., Di Consiglio E., et al. (2006). Short-term effects of adolescent methylphenidate exposure on brain striatal gene expression and sexual/endocrine parameters in male rats. *Ann N Y Acad Sci*, 1074:52-73.

Agosti, V., Chen, Y., & Levin, F.R. (2011). Does attention deficit hyperactivity disorder increase the risk of suicide attempts? *Journal of Affective Disorders*, 133, 595–599.

Angold, A., Costello, E. J., Messer, S. C., Pickles, A., Winder, F., & Silver, D. (1995). The development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 5: 237-249.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 5th ed (DSM-5).

Antrop I., Stock P., Verté S., Wiersema JR., Baeyens D. et al. (2006). ADHD and delay aversion: the influence of non-temporal stimulation on choice for delayed rewards. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(11):1152-8.

Banachewski T., Coghill D., Santosh P., Zuddas A., Asherson P. et al. (2006). European guideline ECAP. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15(8):476-9

Banachewski T, Rohde (2010) L. ADHD and Hyperkinetic Disorder. Edited by Banaschewski T, Coghill D, Danckaerts M, Döpfner M, Rohde L, Sergeant J A, Sonuga-Barke E J S, Taylor E, Zuddas A. © Oxford University Press

Banaschewski T., Zuddas A., Asherson P., Buitelaar J., Coghill D. (2015). ADHD and Hyperkinetic Disorder. *Oxford Psychiatry Library*, 2 Ed.

Bangs M.E., Tauscher-Wisniewski S., Polzer J., Zhang S., Acharya N., et al. (2008). Metaanalysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47:209–218

Barkley RA. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1):65-94.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2003). Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 111:97–109

Barkley RA. (2004). Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Psychiatr Pract* 10(1):39-56.

Baroni A., Lunsford JR., Luckenbaugh DA., Towbin KE., Leibenluft E. (2009). Practitioner review: the assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(3):203-15.

Bastain TM., Lewczyk CM., Sharp WS., James RS., Long RT. (2002). Cytogenetic abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(7):806-10.

Bauermeister JJ, Shrout PE, Ramírez R, Bravo M, Alegría M, et al. (2007). ADHD correlates, comorbidity, and impairment in community and treated samples of children and adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 35(6):883-98

Bereket A, Turan S, Karaman MG, Haklar G, Ozbay F, Yazgan MY. (2005). Height, weight, IFGSI, IGFbPS3 and thyroid functions in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of methylphenidate treatment. *Horm Res* 63:159S164.

Berger S, Utech L, Fran Hazinski M (2004) Sudden death in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 51:1653–1677

Berument, S. K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999) Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry*, 175: 444-451.

Bianchini R., Postorino V., Grasso R., Santoro B., Migliore S., et al. (2013). Prevalence of ADHD in a sample of Italian students: A population-based study. *Res Dev Disabil*, 34(9):2543-50.



Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford J, Spencer T. (2003), Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment. *Pediatrics* 111(5 Pt 1):1010-6.

Biederman J., Faraone S.V. (2005). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 22; 366(9481):237-48

Biederman J., Monuteaux M.C., Spencer T., Wilens T.E., Macpherson H.A., et al. (2008). Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, 165:597–603.

Biederman J., Petty C.R., Dolan C., Hughes S., Mick E. et al. (2008b). The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychol Med*, 38:1027–1036.

Biederman J., Spencer T.J., Monuteaux M.C., Faraone S.V. (2010). A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J. Pediatr.*, 157(4):635- 640.

Biederman J., Petty CR., Clarke A., Lomedico A., Faraone SV. (2011). Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 186(1): 150-5

Bittner A, Egger HL, Erkanli A, Jane Costello E, Foley DL, et al. (2007). What do childhood anxiety disorders predict? *J Child Psychol Psychiatry* 48(12):1174-83.

Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF (2009). Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:884–893

Bloom DR., Levin HS., Ewing-Cobbs L. (2001). Lifetime and novel psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury. *J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry*, 40:572-579.

Burger PH., Goecke TW., Fasching PA., Moll G., Heinrich H. (2011). How does maternal alcohol consumption during pregnancy affect the development of attention deficit/hyperactivity syndrome in the child. *Fortschr Neurol Psychiatr* 79(9):500-6.

Bussing, R., Fernandez, M., Harwood, M., Wei, H., Garvan, C. W., et al. (2008) Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample *Assessment* 15(3): 317-328.

Bush G. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks. *Neuropsychopharmacology*, 35:278–300.

Bush G., Valera EM., Seidman LJ. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57:1273-84.

Cacciari E., Milani S., Balsamo A., Spada E., Bona G. et al. (2006). Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J. Endocrinol Invest*, 29:581-593.

Cantwell D.P. (1996). Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:978-987.

Cao M., Shu N., Cao Q., Wang Y., He Y. (2014). Imaging Functional and Structural Brain Connectomics in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Mol Neurobiol*, 50(3): 1111–1123.

Carlson G.A., Kelly K.L. (2003). Stimulant rebound: how common is it and what does it mean?. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 13:137–142.

Castellanos FX., Margulies DS., Kelly C., Uddin LQ., Ghaffari M. et al. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of Dysfunction in adult Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 63 (3):332-7.

Castellanos FX., Sonuga-Barke EJ., Milham MP., Tannock R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10(3): 117-23.

Chang, Z., Lichtenstein, P., Asherson, P.J. & Larsson, H. (2013). Developmental twin study of attention problems: high heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry* 70(3):311-8.

Charach, A., Yeung, E., Climans, T., & Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: Comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50:9–21.

Charach A., Figueroa M., Chen S., Ickowicz A., Schachar R. (2006). Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(4):415-21.

Chatterjee-Chakrabarty S., Miller B.T., Collins T.J., Nagamani M. (2005). Adverse effects of methylphenidate on the reproductive axis of adolescent female rats. in *Fertil Steril*, 84 (Suppl 2):1131-1138.

Chinchilli VM, McEnery PT, Chan JC (1990). Statistical methods and determination of sample size in the Growth Failure in Children with Renal Diseases Study. *J Pediatr* 116:32-36

Coffin JM., Baroody S., Schneider K., O'Neill J. (2005). Impaired cerebellar learning in children with prenatal alcohol exposure: a comparative study of eyeblink conditioning in children with ADHD and dyslexia. *Cortex*, 41:389-398.

Coghill DR. Seth S, Matthews K. (2014a). A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med* 44(9):1989-2001

Coghill DR., Hayward D., Rhodes SM., Grimmer C., Matthews K. (2014b). A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement. *Psychol Med* 44(5):1087-99

Coghill DR., Seth S., Pedroso S., Usala T., Currie J., et al. (2014c). Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 76(8):603-15

Cortese S., Konofal E., Yateman, Mouren MC., Lecendreux N. (2006). Sleep and alertness in children with attention- deficit/hyperactivity disorder; a systematic review of the literature. *Sleep*, 29: 504-11

Cooper, W.O., Habel, L.A., Sox, C.M., Chan, K.A., Arbogast, P.G., et al. (2011). ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 365: 1896–1904.

Cortese S., Castellanos F.Z. (2012). Neuroimaging of attention deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience informed perspectives for clinicians. *Curr Psychiatry Rep* 14(5): 568-78.

Cortese S., Kelly C., Chabernaud C., Proal E., Di Martino A., et al. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 169(10):1038-55

Cortese & Vincenzi. (2012). Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. *Curr Top Behav Neurosci* 9:199-218

Cortese S., Holtmann M., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D. et al. (2013). Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 54(3):227-46.

Cortese S., Imperati D., Zhou J., Proal E., Klein RG. et al. (2013). White matter alterations at 33-year followup in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 74(8):591-8.

Cortese S., Angrman M. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder, iron deficiency, and obesity: is there a link?. *Postgrad Med*, 126 (4): 155-70.

Cortese S., Ferrin M., Brandeis D., Buitelaar J., Daley D. et al. (2015). Cognitive Training for AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 54(3):164-74.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381(9875):1371-9.

Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. (2005). Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatr* 5:48

Daley D., Van der Oord S., Ferrin M., Danckaerts M., Doepfner M. et al. (2014). European ADHD Guidelines Group, Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(8): 835-47.

Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 385(9983):2190-6.

DeVito EE, Blackwell AD., Kent L., Ersche KD., Clark L., ert al. (2008). The effects of methylphenidate on decision making in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 64(7):636-9

D'Onofrio BM., Van Hulle CA., Waldman ID., Rodgers JL., Rathouz PJ. (2007). Causal inferences regarding prenatal alcohol exposure and childhood externalizing problems. *Arch Gen Psychiatry*, 64(11):1296-304.

Doyle AE, Biederman J, Seidman LJ, Weber W, Faraone SV. (2000) Diagnostic efficiency of neuropsychological test scores for discriminating boys with and without attention deficit-hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 68: 477-488

Durá-Travé T., Yoldi-Petri M.E., Gallinas-Victoriano F., Zardoya-Santos P. (2012). Effects of osmotic-release methylphenidate on height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) following up to four years of treatment. *J Child Neurol.*, 27(5): 604-9.

Efron D, Jarman F, Barker M. (1997) Methylphenidate Versus Dexamfetamine in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Double-blind, Crossover Trial, *Pediatrics* 100; e6.

Elia J., Ambrosini P.J., Rapoport J.L. (1999). Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *New Engl.J.Med*, 340: 780-788.

Eli Lilly and Co. (2006). Strattera safety information

Elkins I.J., McGue M., Iacono W.G. (2007). Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64: 1145–1152.

Engert V., Pruessner J.C. (2008). Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropsychopharmacol*, 6(4): 322-8.

Fair D.A., Nigg J.T., Lyver S., Bathula D., Mills K.L. (2012). Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data. *Front Syst Neurosci*, 6:80.

Faraone S.V., Biederman J. & Monuteaux M.C. (2000). Towards guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology*, 18(1): 1-16.

Faraone S.V., Perlis R.H., Doyle A.E., Smoller J.W., Goralnick J.J. et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11):1313-1323.

Faraone S.V., Biederman J., Mick E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, 36 (2): 159-65.

Faraone S.V., Gieffer E.E. (2007b) Long-term effects of methylphenidate transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1138–1147

Faraone S.V., Biederman J., Morley C.P., Spencer T.J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47: 994–1009.

Faraone, S.V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19:353–364.

Fassbender C. & Schweitzer JB. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev* 26(4):445-65).

Feldman PD, Ruff DD, Allen AJ (2005). Atomoxetine and tics inADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:405–406

Findling RL, Wigal SB, Bukstein OG, Boellner SW, Abikoff HB, et al. (2009). Long-term tolerability of the methylphenidate transdermal system in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: a multicenter, prospective, 12-month, open-label, uncontrolled, phase III extension of four clinical trials. *Clin Ther.*; 31(8):1844-55.

Freeman RD, Tourette Syndrome International Database Consortium (2007). Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16 Suppl 1:15-23.

Frodl, T. (2010). Comorbidity of ADHD and substance use disorder (SUD): A neuroimaging perspective. *Journal of Attention Disorders*, 14:109–120.

Frodl T, Skokauskas N. (2012) Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 125(2):114-26

Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. (1999). Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56(4):330-6.

Garfinkel B, Brown W, Klee S, Braden W, Beauchesne R, Shapiro S. (1986). Neuroendocrine and cognitive responses to amphetamine in adolescents with a history of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1986;25:503-508.

Garnock-Jones K P and Keating G. (2009). Atomoxetine A Review of its Use in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents *Pediatr Drugs*; 11 (3): 203-226

Germinario EA, Arcieri R, Bonati M, Zuddas A, Masi G, et al. (2013). Attention-deficit/hyperactivity disorder drugs and growth: an Italian prospective observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 23(7):440-7

Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 126(1): 51–90.

Gobert A, Rivet JM, Audinot V, et al. 1998. Simultaneous quantification of serotonin, dopamine and noradrenaline levels in single frontal cortex dialysates of freely moving rats reveals a complex pattern of reciprocal auto- and heteroreceptor-mediated control of release. *Neuroscience* 84:413–429.

Goodman, R., Ford, T., Richards, H., Gatward, R., & Meltzer, H. (2000) The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 41(5): 645-655.

Goodman, R. 2001, "Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire", *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(11): 1337-1345.

Grace AA. (1995). The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug Alcohol Depend* 37(2):111-29

Graham J., Coghill D. (2008). Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs* 22(3):213-37

Graham J., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Danckaerts M. et al. (2011). European Guidelines Group. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20(1):17-37.

Greenfield B, Hechtman L, Stehli A, Wigal T. (2014). Sexual maturation among youth with ADHD and the impact of stimulant medication. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23(9):835-9

Greenhill LL, Puig-Antich J, Novacenko H, Solomon M, Anghern C, et al. (1984). Prolactin, growth hormone and growth responses in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with methylphenidate. *J Am Acad Child Psychiatry*; 23(1):58-67

Gresch PJ, Sved AF, Zigmond MJ, et. al. (1995). Local influence of endogenous norepinephrine on extracellular dopamine in rat medial prefrontal cortex. *J Neurochem* 65:111–116.

Greven CU., Bralten J., Menner M., O'Dwyer L., van Hulzen K.J. et al. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/ hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*, 72:490-9.

Gross MD. (1976). Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine, or imipramine/desipramine. *Pediatrics* 58(3):423-31.

Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI (2003) Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 18:109–112

Guevara J.P., Stein M.T. (2001). Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *Br Medical Journal*, 323:1232-1235.

Gurbuz F, Gurbuz BB, Celik GG, Yildirim V, Ucakturk SA et al. (2015). Effects of methylphenidate on appetite and growth in children diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder. *J Pediatr Endocrinol Metab. Aug*

Guy, W. (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, National Institute of Mental Health, Rockville, MD.

Hammerness, P.G., Perrin, J.M., Shelley-Abrahamson, R., & Wilens, T.E. (2011). Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: Update and clinical recommendations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50:978–990.

Hamshire ML., Langley K., Martin J., Agha SS., Stergiakouli E et al. (2013). High loading of polygenic risk for ADHD in children with comorbid aggression. *Am J Psychiatry* 170(8): 909–16.

Hanc T. & Cieslik J. (2008). Growth in stimulant-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder using cross-sectional and longitudinal approaches. *Pediatrics* 121(4):e967-74

Hanc T., Cieslik J., Wolanczyk T., Gajdzik M. (2012). Assessment of growth in pharmacological treatment-naïve Polish boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 22(4):300-6

Harold GT., Leve LD., Barrett D., Elam K., Neiderhiser JM., et al. (2013). Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: revisiting the developmental interface between nature and nurture. *J Child Psychol Psychiatr* 54(10):1038-46.

Harstad EB, Weaver AL2, Katusic SK, Colligan RC, Kumar S. et al. (2014). ADHD, stimulant treatment, and growth: a longitudinal study. *Pediatrics* 134(4):e935-44

Heal D.J., Cheetham S.C., Smith S.L. (2009). The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*, 57(7-8): 608-18.

Hechtman L, Weiss G., Perlman T. (1984). Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *J Am Acad Child Psychiatry* 23(3):261-9



Highfield DA, Hu D, Amsel A. (1998). Alleviation of x-irradiation-based deficit in memory-based learning by Damphetamine: Suggestions for attention deficit– hyperactivity disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 95: 5785–5788

Hoare P., Remschmidt H., Medori R., Ettrich C., Rothenberger A., et al. (2005). 12-month efficacy and safety of OROS® MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switched from MPH. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 14:305-309

Hoerger ML, Mace FC. (2006). A computerized test of self-control predicts classroom behavior. *J Appl Behav Anal.*, 39(2): 147-5.

Holtkamp K, Konrad K., Müller B, Heussen N., Herpertz S., et al. (2004). Overweight and obesity in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *International Journal of Obesity* 28:685-689

Holtmann M., Becker K., Kentner-Figura B., Schmidt M.H. (2003). Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children *Epilepsia*, 44:1241–1244.

Hong M., Lee WH., Moon DS., Lee SM., Chung US. et al. (2014). A 36 month naturalistic retrospective study of clinic-treated youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, 24(6): 341-6.

Ibrahim K. & Donyai P. (2015). Drug Holidays From ADHD Medication: International Experience Over the Past Four Decades. *J Atten Disord* 19(7):551-68

Ishimatsu M, Kidani Y, Tsuda A, et al. (2002). Effects of methylphenidate on the membrane potential and current in neurons of the rat locus coeruleus. *J Neurophysiol.* 87:1206–1212.

Juneja M., Jain R., Singh V., Mallika V. (2010). Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr*, (11): 955-8.

Kalachnik JE, Sprague RL, Sleator EK, Cohen MN, Ullmann RK. (1982). Effect of methylphenidate hydrochloride on stature of hyperactive children. *Dev Med Child Neurol*; 24(5):586-95.

Kaffman M, Sher A, Bar-Sinai N. (1979). MBD children-variability in developmental patterns or growth inhibitory effect of stimulants? *Isr Ann Psychiatr Relat Discip.* 17:58-66.

Kendler K.S. (2013). What psychiatric genetics has taught us about the nature of psychiatric illness and what is left to learn. *Mol Psychiatry*, 18: 1058–66.

Kent, J.D., Blader, J.C., Koplewicz, H.S., Abikoff, H., & Foley, C.A. (1995). Effects of late-afternoon methylphenidate administration on behavior and sleep in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 96:320–325.

Kessler R.C., Adler L., Barkley R., Biederman J., Conners C.K. et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163(4): 716-723.

Kilgore BS, Dickinson MA, Burnett CR, Lee J, Schedewie HK, et al. (1979). Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *J Pediatr* 94:542-545.

Kingdon D., Cardoso C., McGrath JJ. (2015). Research Review: Executive function deficits in fetal alcohol spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder - a meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* online doi: 10.1111/jcpp.12451.

Klein R.G., Landa B., Mattes J.A., Klein D.F. (1988). Methylphenidate and growth in hyperactive children, in a controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry*, 45(12): 1127-1130.

Klein R.G., Mannuzza S. (1988). Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*, 45(12): 1131-4.

Kofler MJ., Rapport MD., Sarver DE., Raiker JS., Orban SA., et al. (2013). Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clin Psychol Rev* 33(6):795-811

Komrad K., Gauggel S., Manz A., Scholl M. (2000). Inhibitory control in children with traumatic brain Injury (BTI) and children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Brain Inj.* 14: 859-875.

Koneski, J.A., Casella, E.B., Agertt, F., & Ferreira, M.G. (2011). Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: A Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy and Behavior*, 21:228–232.

Konofal, E., Lecendreux, M., & Cortese, S. (2010). Sleep and ADHD. *Sleep Medicine*, 11:652–658.

Konrad A, Dielentheis TF, El Masri D, Bayerl M, Fehr C, et al. (2010). Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci* 31(5):912-9

Kotimaa AJ., Moilanen I., Taanila A., Ebeling H., Smalley S.L. (2003). Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42: 826-833.

Kramer J.R., Loney J., Ponto L.B., Roberts M.A., Grossman S. (2000). Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(4): 517-524.

Kuntsi J., Oosterlaan J., Stevenson J. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry* 42(2):199-210

Kustanovich V., Merriman B., McGough J., McCracken J.T., Smalley S.L., Nelson S.F. (2003). Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 8(3): 309-15.

Jasinski DR, Faries DE, Moore RJ, Schuh LM, Allen AJ (2008) Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend* 95:140–146

Kim HW, Kim SO, Shon S, Lee JS, Lee HJ, Choi JH. (2014). Effect of methylphenidate on height and weight in Korean children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 24(8):448-53

Langley K., Fowler T., Ford T., Thapar AK., Van den Bree M. et al. (2010). Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 196(3): 235-40.

Lara C., Fayyad J., de Graaf R., Kessler RC., Aguilar-Gaxiola S. et al. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*, 65(1): 46-54.

Larsson H., Anckarsater H., Rastam M., Chang Z. & Lichtenstein P. (2012) Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 53(1):73-80.

Lasaga M., Debeljuk L. (2011). Tachykinins and the hypothalamo-pituitary-gonadal axis: An update. *Peptides* 27.

Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., et al. (1989) The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28(4): 566-573.

Lee, S.S., Humphreys, K.L., Flory, K., Liu, R., & Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Reviews*, 31:328–341.

Liddle EB. (2011). Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effect of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry*, 52: 761-771.

Lifford KJ., Harold GT., Thapar A. (2009). Parent-child hostility and child ADHD symptoms: a genetically sensitive and longitudinal analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 50(12):1468-76.

Lisska M.C., Rivkees S.A. (2003). Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 16(5):711-718.

Lurie S, O\_Quinn A. (1991) Neuroendocrine responses to methylphenidate and d-amphetamine: applications to attention deficit disorder. *J Neuropsychiatry*;3:41-50.

Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57: 1397–1409.

Mahalick D.M., Carmel P.W., Greenberg J.P. Et al. (1998). Psychopharmacologic treatment of acquired attention disorders in children with brain injury. *Pediatr. Neurosurg*, 29:121-126.

Man KK, Chan EW, Coghill D, Douglas I, Ip P (2015). Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 135(1):40-8.

Manassis K., Tannock R., Barbosa J. (2000). Dichotic listening and response inhibition in children with comorbid anxiety disorders and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(9):1152-9

Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL. (2003) Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:273–282

Markowitz J.S., Patrick K.S. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacokinet*, 40:753–772.

Martha, P. M., Jr., A. D. Rogol, J. D. Veldhuis, J. R. KerS Rigan, D. W. Goodman, And R. M. Blizzard. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69: 563–570, 1989.

Marzocchi GM., Oosterlaan J., Zuddas A., Cavolina P., Geurts H. et al. (2008). Contrasting deficits on executive functions between ADHD and reading disabled children. *J Child Psychol Psychiatry*, 49(5): 543-52.

Matte B., Anselmi L., Salum GA., Kielsing C., Goncalves H., et al. (2015). ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year old adults. *Psychol Med*, 45(2):361-73.

Mattes JA, Gittelman R. (1983). Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 40(3):317-21.

McAfee A.T., Holdridge K.C., Johannes C.B., Hornbuckle K., Walker A.M. (2008). The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Curr Drug Saf*, 3:123–131.

Meltzer H., Harrington R., Goodman R., Jenkins R. (1999). Children and adolescents who try to harm, hurt or kill themselves. A report of further analysis from the national survey of the mental health of children and adolescents in Great Britain. *HMSO*, London: 15–49.

Meltzer H, Gatward R, Goodman R, Ford T. (2003). Mental health of children and adolescents in Great Britain. *Int Rev Psychiatry*; 15: 185–87.

Milberger S., Biederman J., Faraone S.V., Chen L., Jones J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 153:1138-1142.

Millichap JG & Millichap M. (1975) . Letter; Growth of hyperactive children. *N Engl J Med* 292(24):1300

Millichap JG. (1978). Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *J Learn Disabil* 11(9):567-70.

Miller BS, Aydin F, Lundgren F, Lindberg A, Geffner ME. (2014). Stimulant use and its impact on **growth** in children receiving **growth** hormone therapy: an analysis of the KIGS International **Growth** Database. *Horm Res Paediatr* 82(1):31-7

Molina BS, Pelham WE (2001). Substance use, substance abuse, and LD among adolescents with a childhood history of ADHD. *J Learn Disabil* 34:333–342, 351

Molina, B. S. & Pelham, W. E. (2003) Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J Abnorm Psychol.*, 112(3): 497-507.

Molina B.S., Flory K., Hinshaw S.P., Greiner A.R., Arnold L.E. et al. (2007). Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46:1028–1040.

Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B., et al. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(5):484-500

Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, Swanson JM, Pelham WE. Et al. (2013). Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(3):250-63

Mugnaini D., Masi G., Brovedani P., Chelazzi C., Matas M. et al. (2006). Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. *Eur Psychiatry*, 21(6): 419-26.

Muller E, Locatelli V, Cocchi D. 1999. Neuroendocrine control of growth hormone. *Physiological Reviews* 79(2).

Muntner P., He J., Cutler J.A., Wildman R.P., Whelton P.K. (2004). Trends in blood pressure among children and adolescent. *JAMA*, 291: 2107–2113.

Nakao MD., Radua MD., Rubia K. (2011). Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-based Metaanalyses Exploring the effects of Age and Stimulant Medication. *Am J Psychiatry*, 168(11): 1154-63.

NICE- National Institute for Clinical Excellence. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. 2008

Nigg J. & Casey BJ. (2005). Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 57(11):1424-35

Nikles CJ, Mitchell GK, Del Mar CB, McNairn N, Clavarino A. (2007). Long-term changes in management following n-of-1 trials of stimulants in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 63(11):985-9.

Nissen S.E. (2006). ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 354:1445–1448.

Noreika V., Falter C.M., Rubia K. (2013). Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 51(2): 235-66.

Novaira H.J., Yates M., Diaczok D., Kim H., Wolfe A. et al. (2011). The gonadotropin-releasing hormone cell-specific element is required for normal puberty and estrous cyclicity. *J Neurosci*, 31: 3336-3343.

Oettinger, L., Majovski, L. V., Limbeck, G. A., Gauch, R. (1974). Bone age in children with minimal brain dysfunction. *Perceptual and Motor Skills*. 39:1127-1 131

Pennington BF., Ozonoff S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(1): 51-87.

Peyre H., Hoertel N., Cortese S., Acquaviva E., Delorme R. et al. (2013). Long-term effects of ADHD medication on adult height: results from the NESARC. *The Journal of clinical psychiatry*: 1123-1124

Pliszka S.R., Matthews T.L., Braslow K.J., Watson M.A. (2006). Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, n. 45(5): 520-526.

Poelmans G., Pauls D.L., Buitelaar JK., Franke B. (2011). Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 168(4): 365-77.

Polanczyk, G., Caspi A., Houts R., Kollins SH., Rohde LA., et al. (2010). Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: results from a prospectively studied birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(3), 210-6.

Polanczyk G., Caspi A., Houts R., Lollins S.H., Rohde L.A. et al. (2010). Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: results from a prospectively studied birth cohort. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 49: 210-216.

Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kielsing, C. & Rohde, L.A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43(2):434-42

Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A., Rohde LA (2015). Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*; 56: 345–65.

Poncin Y., Sukhodolsky D.G., McGuire J., Scahill L. (2007). Drug and non-drug treatments of children with ADHD and tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16 (Suppl 1): 78–88.

Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. (2007). Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 164(7):1035-43

Posner, J., Park, C. & Wang, Z. (2014). Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychol Rev* 24, 3-15.

Potter AS., Newhouse PA., Bucci DJ. (2006). Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res*, 175: 201-211.

Poulton R., Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., Murray R. et al. (2000). Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 5, 7: 1053–1058.

Poulton A, Cowell CT. (2003) Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J Paediatr Child Health* 39(3):180-5.

Poulton A. (2005). Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch. Dis. Child*, 90: 801-806.

Poulton A., Briody J., McCorquodale T., Melzer E., Herrmann M. et al. (2012). Weight loss on stimulant medication: how does it affect body composition and bone metabolism? A prospective longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol*, 30: 10.1186/1687-9856.

Poulton AS, Melzer E, Tait PR, Garnett SP, Cowell CT. Et al. (2013). Growth and pubertal development of adolescent boys on stimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder. *Med J Aust* 198(1):29-32

Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, et al. (2011). Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 68(11):1122-34

Ptacek R., Kuzelova H., Paclt I., Zukov I., Fischer S. (2009). ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Med Sci Monit*, 15(12):595.

Quinn PO & Rapoport JL. (1975). One-year follow-up of hyperactive boys treated with imipramine or methylphenidate. *Am J Psychiatry* 132(3):241-5



Raichle ME., MacLeod AM., Snyder AZ., Powers WJ., Gusnard DA et al. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(2):676-82

Ramtekkar UP., Reiersen AM., Todorov AA., Todd RD. (2010). Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(3): 217-28.

Raz R., Carasso RL., Yehuda S. (2009). The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Child Adolesc Psychopharmacol* 19(2): 167-77.

Renes JS, de Ridder MA, Breukhoven PE, Lem AJ, Hokken-Koelega AC. (2012). Methylphenidate and the response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *PLoS One* 7(12):e531-64

Rhodes SM., Park J., Seth S., Coghill DR. (2012). A comprehensive investigation of memory impairment in attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 53(2):128-37

Robbins TW. (2011). Cognition: the ultimate brain function. *Neuropsychopharmacology* 36(1):1-2

Roessner V., Robatzek M., Knapp G., Banaschewski T., Rothenberger A. (2006). First-onset tics in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of stimulants. *Dev Med Child Neurol*, 48: 616–621.

Rommelse NN., Geurts HM., Franke B., Buitelaar JK., Hartman CA. (2011). A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(6): 1363-96.

Rommelse NN., Altink ME., Fliers EA., Martin NC., Buschgens CJ et al. (2009). Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *J Abnorm Child Psychol* 37(6):793-804

Rossi F., Cuomo V., Riccardi C. (2011). Farmacologia. Principio di base, applicazioni terapeutiche.

Rubia K., Halari R., Cubillo et al. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 57(7-8):640-52

Safer D, Allen R, Barr E. (1972). Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *N Engl J Med* 287(5):217-20.

Safer DJ, Allen RP. (1973). Factors influencing the suppressant effects of two stimulant drugs on the growth of hyperactive children. *Pediatrics*. 51(4):660-7.

Safer D.J., Allen R.P., Barr E. (1975). Growth rebound after termination of stimulant drugs. *J Pediatr.*, 86(1): 113-116.

Sangal R.B., Owens J., Allen A.J., Sutton V., Schuh K., et al. (2006). Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 29:1573–1585.

Santosh P.J., Taylor E., Stimulant Drugs. (2000). *Eur. J. Child Adolesc. Psychiatry* 9 (suppl.1): 27-43.

Satterfield J.H., Cantwell D.P., Schell A., Blaschke T. (1979). Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*, 36(2): 212-217.

Scahill L, Erenberg G, Berlin CM Jr, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, Mink J, Murphy T, Zinner S, Walkup J (2006) Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 3:192–206

Schachar RJ, Tannock R, Cunningham C, Corkum PV. (1997). Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(6):754-63

Schelleman, H., Bilker, W.B., Strom, B.L., Kimmel, S.E., Newcomb, C., et al. (2011). Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*, 127, 1102–1110.

Shaffer D, Gould M, Brasic J et al. (1983). Children's Global Assessment Scale (CGSA). *Arch Gen Psychiatry*; 40:1228-1231

Schertz M, Adelman AR, Alfieri NE, Bienkowski RS. (1996). Predictors of weight loss in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medication. *Pediatrics* 98(4 pt1):763-9

Schultz F.R., Hayford J.T., Wolraich M.L., Hintz R.L., Thompson R.G. (1982). Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *Pediatrics*, 70(6): 987-992.

Schwartz BS, Bailey-Davis L, Bandeen-Roche K, Pollak J, Hirsch AG, et al. (2014). Attention deficit disorder, stimulant use, and childhood body mass index trajectory. *Pediatrics* 133(4):668-76

Schweren LJ, de Zeeuw P, Durston S. (2013). MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(10):1151-64

Sen B. & Swaminathan S. (2007). Maternal prenatal substance use and behavior problems among children in the U.S. *J Ment Health Policy Econ* 10(4): 189-206.

Seeman P, Madras BK. (1998). Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 3:386–396.

Shaw P., Gogtay N., Rapoport J. (2010). Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. *Hum Brain Mapp*, 31(6): 917–25.

Shaywitz B.A., Shaywitz S.E., Sebrechts M.M., Anderson G.M., Cohen D.J., et al. (1990). Growth hormone and prolactin response to methylphenidate in children with attention deficit disorder. *Life Sc*, 46: 625-633.

Simonoff E., Pickles A., Wood N., Gringas P., Chadwick O. (2007). ADHD symptoms in children with mild intellectual disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(6): 662-72.

Sinn, N., & Wilson, C. (2006). Dietary supplementation with highly unsaturated fatty acids: Implications for interventions with persons with mental retardation from research on infant cognitive development, ADHD, and other developmental disabilities. *International Review of Research in Mental Retardation*, 32:161-197.

Smith AK, Mick E, Faraone SV. (2009). Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 11(2): 143-8.

Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Sembi S, Smith J. (1992). Hyperactivity and delay aversion-I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(2): 387-98

Sonuga-Barke EJ. (2002). Psychological heterogeneity in ADHD: a dual pathway model of behavior and cognition. *Behav Brain Res*, 130 (1-2): 36-39.

Sonuga-Barke EJ. (2005). Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*, 57(11): 1231-8.

Sonuga-Barke EJ, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E (2008). Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17: 367–384.

Sonuga-Barke EJ, Halperin JM. (2010). Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry* 51(4):368-89.

Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S., Daley D., Ferrin M, et al. (2013). Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *Am J Psychiatry*, 170(3):275-89.

Spencer T, Biederman J, Wright V, Danon M. (1992). Growth deficits in children treated with desipramine: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31(2):235-42

Spencer T.J., Biederman J., Harding M., O'Donnell D., Faraone S.V., et al. (1996). Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1460–1469.

Spencer T.J., Biederman J., Wilens T. (1998). Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 102(2 Pt 3):501-6

Spencer T.J., Faraone S.V., Biederman J., Lerner M., Cooper K.M., et al. (2006). Concerta Study Group. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(5):527-537.

Spencer AE, Faraone SV, Bogucki OE, Pope AL, Uchida M et al. (2015). Examining the association between posttraumatic stress disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, May

Sprich S., Biederman J., Crawford M.H., Mundy E., Faraone S.V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(11):1432–1437.

Stein M.A., Blondis T.A., Schnitzler E.R., O'Brien T., Fishkin J., et al. (1996). Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics*, 98:748– 756.

Stein D., Pat-Horenczyk R., Blank S., Dagan Y., Barak Y., et al. (2002). Sleep disturbances in adolescents with symptoms of attention- deficit/hyperactivity disorder. *J Learn Disabil*, 35:268–275.

Stein, M.A., Weiss, M., & Hlavaty, L. (2012). ADHD treatments, sleep, and sleep problems: Complex associations. *Neurotherapeutics*, 9, 509–517.

Stergiakouli E, Thapar A. (2010). Fitting the pieces together: current research on the genetic basis of attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6:551–560.

Sund AM & Zeiner P. (2002). Does extended medication with amphetamine or methylphenidate reduce growth in hyperactive children? *Nord J Psychiatry* 56(1):53-7.

Swanson J.M., Sergeant J.A., Taylor E., Sonuga-Barke EJ., Jensen PS., et al. (1998.) Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, 351:429-433.

Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK. (2001). Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2):168-79.

Swanson J., Greenhill L., Wigal T., Kollins S., Stehli A., et al. (2006). Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:1304 –1313.

Swanson J.M., Elliott G.R., Greenhill L.L., Wigal T., Arnold L.E., et al. (2007). Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8):1015-27.

Tanner JM & Whitehouse RH. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 51(3):170-9

Taylor E., Döpfner M., Sergeant J., Asherson P., Banaschewski T., et al. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13 Suppl 1:17-30.

Taylor E., Rogers J.W. (2005). Practitioner review: early adversity and developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(5):451-67.

Taylor E., Sonuga-Barke E. (2008). *Disorder of attention and activity. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*, (eds M. Rutter et al.), 5th Edition. Blackwell Publishing, Oxford.

Thanos PK, Michaelides M, Benveniste H, Wang GJ, Volkow ND. (2007) Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87:426-433.

Thapar A., Fowler T., Rice, F., Scourfield J., van den Bre, M., et al. (2003). Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry*, 160:1985–1989.

Thapar A., Cooper M., Eyre O. (2013). What have we learn about the causes of ADHD? *J Child Psychiatry*, 54:3-16.

Thapar A. & Cooper M. (2015). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet Sept online*. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00238-X

The MTA Cooperative Group. (1999). Multimodal Treatment Study of Children with ADHD): a 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:1073–1086.

The MTA Cooperative Group. (2004). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 113(4):762-9

Thompson JM., Waldie KE., Wall CR., Murphy R., Mitchell EA. ABC study group. (2014). Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*, 24(9):108-210.

Toren P., Silbergeld A., Eldar S., Laor N., Wolmer L., et al. (1997). Lack of effect of methylphenidate on serum growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor I. *Clin Neuropharmacol*, 20:264-269.

Tourette's Syndrome Study Group (2002). Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*. 26;58(4):527-36.

Udo de Haes J.I., Maguire R.P., Jager P.L., Paans A.M., Den Boer J.A. (2007 Jul). Methylphenidate-induced activation of the anterior cingulate but not the striatum: a [150] H<sub>2</sub>O PET study in healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*, 28(7):625-635.

Van de Loo-Neus GH, Rommelse N, Buitelaar JK. (2011). To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *Eur Neuropsychopharmacology* 21(8):584-99

Van Ewijk H., Heslenfeld DJ., Zwiers MP. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 36:1093-106.

Van Lieshout M., Luman M., Buitelaar J., Rommelse NN., Oosterlaan J. (2013). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clin Psychol Rev* 33(4):539-60

Vetter VL, Elia J, Erckson C, Berger S, Blum N, Uzark K, Webb CL. (2008) Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 117(18):2407-23

Vincent J, Varley CK, Leger P. (1990). Effects of methylphenidate on early adolescent growth. *Am J Psych* 147(4):501-2

Vitiello B. (2008). Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(2):459-474.

Vitiello, B., Elliott, G.R., Swanson, J.M., Arnold, L.E., Hechtman, L., et al. (2012). Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 169, 167–177.

Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, et al. (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 52(6):456-63

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, et al. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 155(10):1325-31

Volkow ND, Wang G, Fowler JS, et al. (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 21(2):RC121.

Volkow, ND., Wang, G.J., Fowler JS., Logan, J., Franceschi, D., et al. (2002). Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*, 43(3);181-187.

Volkow N.D., Swanson J.M. (2003). *Variables* that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*, 160:1909–1918.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Telang, F., Maynard, L., et al. (2004) Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am. J. Psychiatry*, 161, 1173-1180

Weiss S., Tzavara ET., Davis RJ., Nomikos GG., McIntosh MJ., et al. (2007). Functional alterations of nicotinic neurotransmission in dopamine transporter knock-out mice. *Neuropharmacology*, 52:1496-1508.

Weissman DH., Roberts KC., Visscher KM., Woldorff MG. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*, 9(7):971-8.

Weizman R., Dick J., Gil-Ad I., Weitz R., Tyano S., et al. (1987). Effects of acute and chronic methylphenidate administration on beta-endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci*, 40:2247-2252.

Wernicke J.F., Faries D., Giordano D., Brown J., Gao H., et al. (2003). Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*, 26:729-740.

Wernicke J.F., Holdridge K.C., Jin L., Edison T., Zhang S., et al. (2007). Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol*, 49:498-502.

Wilens T, Pelham W, Stein M, Conners CK, Abikoff H, et al. (2003). ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 42(4):424-33.

Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J., & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/ hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111:179-185.

Wilens T.E., Adler L.A., Adams J., Sgambati S., Rotrosen J., et al. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47:21-31.

Wilens T. (2008). Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*; 28:S46-S53.

Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, et al. (2011). Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(6):543-53



Willcutt EG., Doyle AE., Nigg JT., Faraone SV., Pennington B.F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57(11):1336-46.

Willcutt EG., Pennington BF., Olson RK., Chhabildas N., Hulslander J. (2005). Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: in search of the common deficit. *Dev Neuropsychol*, 27(1):35-78.

Willcutt E.G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3):490-9.

Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, et al. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 121(4):991-1010

Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K., Mantripragada K., et al. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 376(9750): 1401–08.

Wilson, B. N., Crawford, S. G., Green, D., Roberts, G., Aylott, A., & Kaplan, B. J. (2009). Psychometric properties of the revised Developmental Coordination Disorder Questionnaire. *Phys Occup Ther Pediatr*. 29(2):182-202.

Winterstein A.G., Gerhard T., Shuster J., Johnson M., Zito J.M., et al. (2007). Cardiac safety of central nervous system Eur Child Adolesc Psychiatry stimulants in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 120:1494–e-1501.

World Health Organization (1992). The International Classification of Diseases (ICD-10), 10th Edition, Geneva.

Wren C. (2002). Sudden death in children and adolescents. *Heart*, 88:426–431.

Yoshimasu K., Barbaresi WJ., Colligan RC., Voigt RG., Killian JM., et al. (2012). Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 53(10):1036-43.

Young J. (2008). Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Med State Art Rev*, 19:216–228.

Zachor DA, Roberts AW, Hodgens JB, Isaacs JS, Merrick J. (2006). Effects of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD. *Res Dev Disabil* 27(2):162-74

Zammit, S., Horwood, J., Thompson, A., Thomas, K., Menezes, P., et al. (2008) Investigating if psychosis-like symptoms (PLIKS) are associated with family history of schizophrenia or paternal age in the ALSPAC birth cohort, *Schizophr. Res.*, 104, (1-3): 279-286.

Zeiner P. (1995). Body Growth and Cardiovascular Function after Extended Treatment (1.75 Years) with Methylphenidate in Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 5(2): 129-138.

Zhang H., Du M., Zhuang S. (2010). Impact of long-term treatment of methylphenidate on height and weight of school age children with ADHD. *Neuropediatrics*, 41(2):55-59.

Zuddas A., Masi G. (2002). Linee-guida per la diagnosi e la terapia farmacologica del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva, a cura di SINPIA.

Zuddas A., Marzocchi G.M., Oosterlaan J., Cavolina P., Ancilletta B. et al. (2006). Factor structure and cultural factors of disruptive behaviour disorders symptoms in Italian children. *Eur Psychiatry*, 21(6):410-8.

Zuddas A. (2010). ADHD and Hyperkinetic Disorder, a cura di Banaschewski T., Coghill D., Danckaerts M., Döpfner M., Rohde L., et al. *Oxford University Press*.

Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. (2011). Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec.



## **7 Tabelle e grafici**

Tabella I. Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione che mostrano un effetto del Metilfenidato sulla crescita

Autore, anno	Disegno studio	N ADHD [completers*] (FU finale)	Sesso % Maschi	Tipologia Campione	Controlli [completers*]	Età inizio studio media±ds [range]	Farmaco Formulazione	Dose mg/d (mg/kg/d) [range]	Durata FU mesi (tempo tratt, mesi)	Misure di outcome primario	Risultati principali
Safer, 1973	Retrospettivo	63 [20 MPH]	89.8	-	14 ADHD no MED 29 AMP	7.4	MPH-IR	-	36	Altezza/Peso Percentili	Effetto su peso Effetto su altezza dose correlato (>20 mg/die)
Safer, 1975	Osservazionale	66 (32 MPH)	80.3	No drug naïve	34 AMP	10.3 [8-13]	MPH-IR	27 [10-60]	12	Crescita mensile Altezza/peso (cm/mese e Kg/mese)	Sospensione estiva correlata a rebound di crescita sia per peso che per altezza
Quinn & Rapoport, 1975	Osservazionale	76 (29 MPH) [48]	100	Pregresso studio comparativo MPH-IMP-PLC	13 IMP 12 ADHD stop med	-	MPH	20.65±8.56	12	Altezza/Peso Percentili	Impatto su peso. Impatto su altezza per dose (>20 mg/die)
Satterfield, 1979	Prospettico	72 (48)	100	80% drug naïve	-	[6-12]	MPH-IR	(0.47±0.35) (0.59±0.44)	12 24	Deficit crescita peso e Altezza Velocità di crescita	Impatto su altezza e peso solo durante il primo anno di terapia. Correlazione dose e vacanze terapeutiche su peso
Mattes & Gittelman 1983	Prospettico	86 (42)	-	Drug naïve	-		MPH	41.4±10.5	12 (38.7w) 48 (30.9 w)	Altezza/Peso Percentili	Impatto su peso dal 1 anno di terapia. Impatto su altezza dopo il 2 anno. Correlazione con dose e parametri di crescita basali
Gittelman Klein, 1988	Sospensione Controllata	62 [58] (36)	91	No drug naïve trattati da 18.2±7.1 mesi	26 Estate Off 14 Estate Off	9.16±1.18 [6-12]	MPH	-	24	Altezza/Peso Valori assoluti	Vacanza terapeutica effetto positivo su peso dopo 1 estate, effetto positivo su altezza e non sul peso dopo la 2 estate

[completers\*]: soggetti per cui sono disponibili dati di crescita; FU: Follow up; ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH: Metilfenidato; IR: Immediate release; IMP: Imipramina; PLC: placebo; w: week;

**Tabella I.** Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione **che mostrano un effetto del Metilfenidato sulla crescita**

Autore, anno	Disegno studio	N ADHD [completers*] (FU finale)	Sesso % Maschi	Tipologia Campione	Controlli [completers*]	Età inizio studio media±ds [range]	Farmaco Formulazione	Dose mg/d (mg/kg/d) [range]	Durata FU mesi (tempo tratt, mesi)	Misure di outcome primario	Risultati principali
Spencer, 1992	Retrospettivo	74 (29 MPH)	-	-	45 DMI 30 TDC	7.8±2.4	MPH	31.4±17.6 (1.0 ±0.5)	14 (14.2±10.7)	Deficit di crescita 6 metodi, compreso deficit altezza standardizzato	Deficit peso MPH =DMI > TDC Deficit altezza MPH > DMI e TDC Correlazione con parametri di peso basali
Schertz, 1996	Retrospettivo	32	91	Drug naïve	28 AMP	7.5±2.1 [3.6-15.5]	MPH	25.5±8.2 (1.0 ±0.5) [10-45]	20 (11.2±3.8)	Peso Z score BMI	Impatto su peso correlato a parametri basali di peso
Lisska & Rivkees, 2003	Retrospettivo	84	81	Drug naïve	87 fratelli no ADHD	8.7±2.7	MPH	22.5±7.8 [5-85]	36	Altezza/Velocità di crescita Z score valori assoluti BMI	Impatto su altezza in entrambi i sessi, dose correlato nei maschi
Poulton & Cowell, 2003	Retrospettivo	51	86.2	Drug naïve	-	7.2±1.9 [3.1-11.4]	MPH/AMP	27.5 (1.0±0.24) [10-40]	42 (23)	Altezza/peso/ Velocità di crescita Z score	Impatto su altezza e peso dopo 6 e 18 mesi e fino a 30 mesi. Impatto su velocità di crescita nei primi 30 mesi
Charach, 2006	Osservazionale	79 (49)	70.8	Drug naïve	-	8.3±1.5 [6-12]	MPH/AMP (IR e LA)	31.9 (0.6)	60	Altezza/peso Z score	Impatto su altezza e peso dose dipendente. ≥ 1,5 mg/kg/die su peso 1 anno ≥2,5mg/kg/die altezza in 4 anni
Faraone, 2007	Retrospettivo	154 [127]	-	57 Drug naïve	-	[6-12]	MPH (MTS)	[6-43.2]	36	Altezza/Peso/BMI Z score	Lieve impatto su altezza, peso e BMI più evidenti nei primi 12 mesi. Correlazione dose, stato drug naïve e parametri crescita basali
Swanson, 2007	Osservazionale	485 [370]	79	88 Drug naïve "Newly med"	260 TDC	[7.7-9.0]	MPH/AMP	30.3	36	Altezza/Peso/BMI Z score	Impatto su peso e altezza. Correlazione con dose (altezza) e durata trattamento (peso, altezza)

[completers\*]: soggetti per cui sono disponibili dati di crescita; **FU**: Follow up; **ADHD**: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; **MPH**: Metilfenidato; **IR**: Immediate release; **LA**: Long Acting; **MTS**: Methylphenidate Transdermal Delivery System; **AMP**: amfetamina; **DMI**: Desipramina; **TDC**: Typically Developing Control;

**Tabella I.** Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione **che mostrano un effetto del Metilfenidato sulla crescita**

Autore, anno	Disegno studio	N ADHD [completers*] (FU finale)	Sesso % Maschi	Tipologia Campione	Controlli [completers*]	Età inizio studio media $\pm$ ds [range]	Farmaco Formulazione	Dose mg/d (mg/kg/d) [range]	Durata FU mesi (tempo tratt, mesi)	Misure di outcome primario	Risultati principali
Zhang, 2010	Retrospettivo caso controllo	146	86.3	No drug naïve	29 ADHD drug free	7.42 [6-9.8]	MPH	[0.27-0.64] [10-20]	48	Differenza media tra peso/altezza attesi e osservati Velocità di crescita	Impatto su altezza correlato alla durata della terapia. Riduzione velocità di crescita > primi 12 mesi
Durà-Travè, 2012	Retrospettivo	187 (160)	69	-	-	8.14 $\pm$ 1.60	MPH (OROS)	[25-55]	48	Altezza/Peso/BMI Z score Differenza media tra peso/altezza attesi e osservati	Impatto su peso e altezza > nei primi 30 mesi. Impatto su peso evidente dal 12 mese, sull'altezza dal 24 mese
Poulton, 2012	Prospettico	34 (24)	85.2	Drug naïve	241 DXA al basale	7.3 $\pm$ 1.3 [4.7-9.1]	MPH/AMP (IR e LA)	24.3 $\pm$ 6.2 (0.91 $\pm$ 0.19)	36	Altezza/Peso/BMI Z score	Impatto su altezza/peso/BMI > nei primi 6 mesi. Rallentamento nella maturazione ossea
Poulton, 2013	Cross-sectional	65 43 (12-13.99) 22 (14-15.99)	100	Stimolanti $\geq$ 3 aa	174	13.53 $\pm$ 1.09 [12.02-15.88]	MPH/AMP	46 $\pm$ 17 (0.96 $\pm$ 0.41) [18-90]	[6.28 $\pm$ 1.93] y	Velocità di crescita Maturazione puberale	Impatto peso e BMI per 12-13.99 Impatto altezza e peso 14-15.99 Maturazione puberale ritardata in 14-15.99 Effetto dose correlato su velocità crescita in 14-15.99
Germinario 2013	Osservazionale	1758 [590] 296 MPH (90)	87.1	Drug naïve	294 ADHD in terapia con ATX	[6-18]	MPH-IR	18.8 $\pm$ 10.7 (0.48 $\pm$ 0.22)	24	Altezza/peso valori assuoluti e percentili Z score altezza	Impatto su altezza ATX > MPH evidente dopo i primi 12 mesi
Kim, 2014	Retrospettivo	157	85.3	Drug naïve	-	8.9 $\pm$ 2.2 [5.7-13.8]	MPH qualsiasi formulazione	35 $\pm$ 12.4 (0.98 $\pm$ 0.27) [10-70.5]	>24 28.8 $\pm$ 16.1	Altezza/Peso Z score	Impatto su altezza e peso solo nei primi 12 mesi. Effetto sul peso > nelle ragazze

[completers\*]: soggetti per cui sono disponibili dati di crescita; FU: Follow up; m: media; ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH: Metilfenidato; IR: Immediate release; LA: Long Acting; OROS: Osmotic Release Oral System; AMP: amfetamina; ATX: Atomoxetina; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; y: years

**Tabella II.** Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione che **non mostrano un effetto del Metilfenidato sulla crescita**

Autore, anno	Disegno studio	N ADHD [completers*]	Sesso % Maschi	Tipologia Campione	Controlli [completers*]	Età inizio studio media±ds [range]	Farmaco Formulazione	Dose mg/d (mg/kg/d) [range]	Durata FU mesi (tempo tratt, mesi)	Misure di outcome primario	Risultati principali
<b>Millichap &amp; Millichap, 1975</b>	Osservazionale	50	-	-	-	età scolare	MPH	[10-40]	60 [30]	Altezza/Peso percentili	Distribuzione percentili di peso e altezza = norma
<b>Gross, 1976</b>	Parzialmente Retrospectivo	100 [60 MPH] (30)	86.6	-	16 IMP 24 AMP	9.0 [3-13.9]	MPH	24.4	96 [68]	Altezza/Peso percentili	Iniziale diminuzione di peso>pazienti sovrappeso. No impatto su altezza. Peso e altezza al FU> norma
<b>Kalachnik, 1982</b>	Prospettico	33 [16] 25 MPH 5 no med	94	Drug naïve	25 [9] TDC	8.45 [6-12]	MPH	18.36 (0.61) [10.6-29.7]	36	Prognosi staturale	Prognosi staturale MPH=No MED=TDC Dose e durata terapia non correlati
<b>Greenhill, 1984</b>	Prospettico	10 [8]	100	Drug naïve	-	8.5±0.5 [6-10]	MPH-IR	39 (1.3) [10-60]	12	Altezza/Peso percentile Velocità di crescita	Impatto significativo su peso. Nessun impatto su altezza e velocità di crescita in altezza
<b>Vincent, 1990</b>	Retrospectivo	31	80.6	-	-	12.9±0.8	MPH	34±14 (0.75±0.29)	12	Altezza/peso percentili Differenza tra valori attesi e osservati	No differenze tra valori attesi e osservati NO effetti su velocità di crescita
<b>Zeiner, 1995</b>	Prospettico	23	100	Responders DBRCT 7 settimane	23 ADHD NO MED	9.0±1.3 [7-12]	MPH	23±7.4 (0.56±0.17) [15-40]	21 (21.13±4.3)	Altezza/Peso valori assoluti Confronto gruppi e dati normativi	Nessun impatto significativo su peso e altezza. Lieve correlazione tra dose cumulativa e peso non significativa
<b>Spencer, 1996</b>	Retrospectivo Cross-sectional	132 [124]	100	14 drug naïve	113 [109] non ADHD	14.5±3 [6-17]	MPH/AMP	38±24 [5-120]	48	Altezza/Peso Valori assoluti Z score	Differenze in altezza tra ADHD e controlli in adolescenza precoce e non correlate al farmaco

[completers\*]: soggetti per cui sono disponibili dati di crescita; FU: Follow up; ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH: Metilfenidato; AMP: amfetamina; IMP: Imipramina DBRCT: Double Blind Randomized Controlled Trial; MED: Medicated; TDC: Typically Developing Control



**Tabella II.** Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione che **non mostrano un impatto del Metilfenidato sulla crescita**

Autore, anno	Disegno studio	N ADHD [completers*] (N FU finale)	Sesso % Maschi	Tipologia Campione	Controlli [completers*]	Età inizio studio media±ds [range]	Farmaco Formulazione	Dose mg/d (mg/kg/d) [range]	Durata FU mesi (tempo tratt, mesi)	Misure di outcome primario	Risultati principali
<b>Gadow, 1999</b>	Prospettico	34 [27]	91.2	-	-	8.8±1.9 [6-12]	MPH -LA	34.5 [15-92]	24	Differenza media tra Altezza/peso attesi e osservati Altezza/peso Percentili	Nessuna differenza significativa tra valori attesi e osservati
<b>Sund &amp; Zeiner 2002</b>	Parzialmente Retrospektivo	91 23 MPH [20]	100	-	68 [47] AMP	[3-13]	MPH	27.8±14.4 [7.5-50]	60	Altezza/peso valori assoluti Percentili	Nessun effetto su altezza. Lieve impatto su peso AMP>MPH in pz con peso basale>50 centile
<b>Biederman, 2003</b>	Cross-sectional	140 [124]	0	51 Drug naïve	122 [116] non ADHD	11.3±3.4 [6-17]	MPH/AMP	-	36	Altezza/Peso Valori assoluti Z score Altezza Indice peso corretto per età e altezza	Nessuna differenza in altezza tra adhd e controlli. Nessuna differenza tra le ADHD trattate e non trattate farmacologicamente
<b>Wilens, 2003</b>	Prospettico	407 [289]	83	Responders DBRCT	-	9.2±1.8 [6-13]	MPH (OROS)	41 (1.26)	12	Altezza/Peso Valori assoluti Velocità di crescita	Nessun impatto significativo su altezza. Lieve impatto non signif. su peso nei primi 3 mesi
<b>Bekeret, 2005</b>	Prospettico	72 [14] (14)	71.4	Drug naïve	-	8.12±1.8 [6.47-10.32]	MPH	(0.75)	16	Altezza/peso/BMI Z score	Lieve decremento non significativo negli z score di altezza e peso. Z BMI costante ai diversi FU
<b>Pliska, 2006</b>	Retrospektivo comparativo	113 (42)	80.4	-	66 AMP (21)	8.5±2.1 [7-17]	MPH (IR e LA)	34.8	36 (2.6)	Altezza/peso/BMI Z score	Effetti scarsamente signif su altezza, peso e BMI. Decremento peso e BMI AMP>MPH, MPH>primi 12 mesi. Lieve correlazione tra cambiamenti in altezza e dose cumulativa
<b>Spencer, 2006</b>	Osservazionale	407 [178]	82.8	154 No drug naïve	-	9.4±1.7 [6-13]	MPH (OROS)	34.3-43.7 (1.1-1.2)	21	Altezza/peso/BMI Z score Altezza/peso/BMI Deficit Indice Malnutrizione	Lieve decremento in altezza e BMI nei primi 12 mesi. Lieve decremento peso primi 5 mesi Effetti> per drug naïve, pz più giovani, terapia continuativa

[completers\*]: soggetti per cui sono disponibili dati di crescita; FU: Follow up; m: media; ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH: Metilfenidato; IR: Immediate release; LA: Long Acting; OROS: Osmotic Release Oral System; AMP: amfetamina; DBRCT: Double Blind randomized Controlled Trial;

**Tabella II.** Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione che **non mostrano un impatto del Metilfenidato sulla crescita**

Autore, anno	Disegno studio	N ADHD [completers*]	Sesso % Maschi	Tipologia Campione	Controlli [completers*]	Età inizio studio media±ds [range]	Farmaco Formulazione	Dose mg/d (mg/kg/d) [range]	Durata FU mesi (tempo tratt, mesi)	Misure di outcome primario	Risultati principali
Zachor, 2006	Retrospettivo	81	65.4	-	-	8.5 [5-19]	MPH/AMP	-	36	Altezza/peso Z score BMI valori assoluti	Impatto su peso> primi mesi fino a 24 mesi. Perdita peso correlata a parametri basali e età (prepuberi) Nessun impatto nel lungo termine per altezza.
Findling 2009	Prospettico	327 [157]	64.8	No drug naïve, precedenti studi MPH (MTS)	-	9.2 ±1.9 [6-12]	MPH (MTS)	[10-30]	12	Altezza/Peso/BMI Z score	Effetti non significativi su Z score. Lieve decremento peso durante i primi mesi.
Biederman, 2010	Retrospettivo caso controllo	140 [78]	100	No drug naïve	120 [68]	8.4 ±3.3 [6-17]	MPH/AMP	21.5±3.5	120 (7.4±4.5 y)	Altezza/Peso/BMI Z score Altezza/Peso valori assoluti	ADHD=controlli; M=F no associazione tra durata e crescita
Biederman, 2010	Retrospettivo caso controllo	140 [59]	0	No drug naïve	122 [56]	8.7 ±3.3 [6-17]	MPH/AMP	21.1±3.3	120 (6.1±3.8 y)	Altezza/Peso/BMI Z score Altezza/Peso valori assoluti	ADHD=controlli; F=M no associazione tra durata terapia e crescita
Harstad, 2014	Parzialmente retrospettivo	243	72.0	-	394	10.2 ±3.5	MPH/AMP	26.2±10.7	-	Altezza Z score Picco velocità di crescita (PHV) Altezza in età adulta	ADHD=controlli e ADHD MED= NO MED per PHV e altezza adulti Decremento Z score altezza non sig Correlazione positiva tra durata trattamento e PVH nei maschi
Greenfield, 2014	Osservazionale (MTA)	485 [370]	79	88 Drug naïve "Newly med"	260 TDC	[7.7-9.0]	MPH/AMP	30.3	36	Maturazione Puberale (Tanner Stage)	Nessun impatto sulla maturazione puberale misurata. Lieve <i>trend</i> per una maturazione ritardata nei pz in terapia con stimolanti

[completers\*]: soggetti per cui sono disponibili dati di crescita; FU: Follow up; ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; MPH: Metilfenidato; MTS: Methylphenidate Transdermal Delivery System; AMP: amfetamina; y: years; MED: Medicated

Tabella III. Studi che esaminano correlati clinici nell’impatto su peso e altezza della terapia con stimolanti

Studio	Misura di Outcome	N ADHD MPH	Tempo di FU		Dose		Durata Trattamento		Vacanze terapeutiche		Drug Naive		Sesso		Età		Stadio Puberale		Parametri basali	
			Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso
Safer, 1973	Percentili	20			SI	SI		NO	SI	NO					NO	NO			SI	POSS
Safer, 1975	cm/mese	32			POSS	POSS			SI	SI					NO	NO			NO	NO
Quinn 1975	Percentili	23			SI	SI														
Gross, 1976	Percentili	60			NO	NO	POSS	POSS								NO				POSS
Satterfield, 1979	Deficit crescita GV	72	SI	SI	NO	POSS		NO	NO	POSS					NO	NO			NO	NO
Kalachnik, 1982	Prognosi staturale	25			NO	NO	NO	NO												
Mattes, 1983	Percentili	86	SI	NO	NO	SI	NO	SI		SI			NO	NO	NO	NO			SI	SI
Klein, 1988	Val. Assol.	58	SI	SI					SI	SI										
Spencer, 1992	Deficit crescita	29			NO	NO	NO	NO							NO	NO			NO	SI
Zeiner, 1995	Val. Assol.	23				POSS									NO	NO			SI	SI
Schetrz, 1996	Z score	32				NO		NO								NO				SI
Spencer, 1996	Z score	124			NO	NO	NO	NO							SI	NO	SI		NO	NO
Sund, 2002	Percentili	20			NO	NO									NO	NO				SI
Lisska, 2003	Z score	84			SI (M)															
Poulton, 2003	Z score	51	SI	SI																
Charach, 2006	Z score	49			SI	SI	SI	NO												
Pliska, 2006	Z score	113		SI	POSS		NO		NO						NO					

Tabella III. Studi che esaminano correlati clinici nell’impatto su peso e altezza della terapia con stimolanti

Studio	Misura di Outcome	N ADHD	Tempo di FU		Dose		Durata Trattamento		Vacanze terapeutiche		Drug Naive		Sesso		Età		Stadio Puberale		Parametri basali	
			Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso	Alt	Peso
Spencer, 2006	Z score	178							NO	POSS	NO	SI			SI	NO			NO	NO
Zachor, 2006	Z score	81		SI												SI				SI
Faraone ,2007	Z score	127	SI	SI	NO	SI		SI			NO	SI							SI	SI
Swanson, 2007	Z score	370			SI	SI	SI	SI												
Zhang, 2010	GV	146	SI		NO		SI						NO		NO					
Durà-Travè, 2012	Z score	160	SI	SI	NO	NO							NO	NO	NO	NO				
Poulton, 2012	Z score	24	SI	SI																
Germinario, 2013	Z score	297	SI	SI																
Poulton, 2013	GV	65				SI (>14)														
Kim, 2014	Z score	157	SI	SI										SI (F)						
Harstad, 2014	PHV	243					SI													

GV: Growth Velocity; Val. Assol: Valori assoluti; FU: Follow Up; M: maschi; PHV: Peak Height Velocity

Figura 1. Forest plot con SMD (=ES) e omogeneità statistica per meta-analisi sull'altezza.

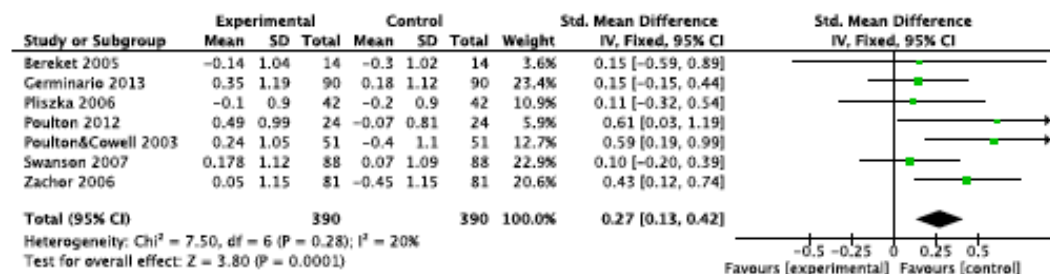
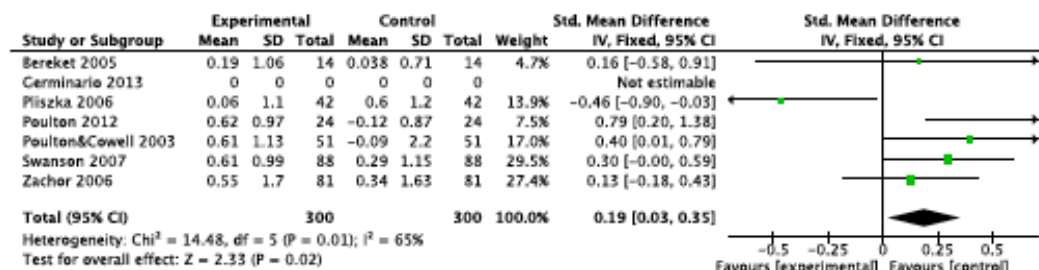


Figura 2. Forest plot con SMD (=ES) e omogeneità statistica per meta-analisi sul peso.



**Figura 3. Centri coordinatori e centri satelliti dello studio prospettico ADDUCE**



ITALIA	Germania	UK	Ungheria
Cagliari	Mannheim	Tayside	Budapest
Lodi	SZ Wurtzburg	Lothian	
Milano	Karlsruhe	Fife	
Brescia	Ulm	NUTH	
Messina	Rostock	NTW	
Pisa	Tubingen	TEWV	
San Donà di Piave	Frankfurt	SEPT	
	KJP Wurzburg		
	Munchen		
	Dresden		
	Zurich		
	Gottingen		

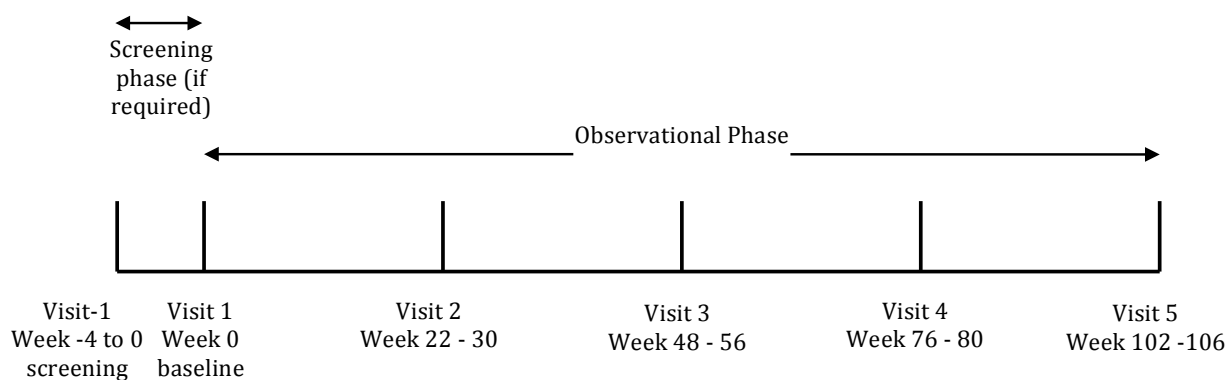
**Tabella IV. Distribuzione degli arruolamenti a livello internazionale**

	ADHD MPH +	ADHD NO MPH	Non-ADHD	TOTAL
Germania	132	18	34	184
Ungheria	246	188	109	543
Italia	149	185	29	363
UK	201	6	100	307
<b>TOTALE</b>	<b>728</b>	<b>397</b>	<b>272</b>	<b>1397</b>
Target	800	400	400	1600
<b>% arruolati</b>	<b>91.0</b>	<b>99.3</b>	<b>68.0</b>	<b>87.3</b>

**Tabella V. Distribuzione per centri dei soggetti italiani inclusi nelle analisi**

	Group 1	Group 2	Group 3	TOTAL
Cagliari	69	38	11	118
Lodi	2	8	0	10
Brescia	0	25	4	29
Messina	31	27	3	61
Pisa	18	14	4	36
San Donà di Piave	9	1	3	13
<b>TOTALE</b>	<b>129</b>	<b>113</b>	<b>25</b>	<b>267</b>

**Figura 4. Disegno dello studio prospettico. Flow Chart**



**Tabella VI. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione totale e suddiviso**

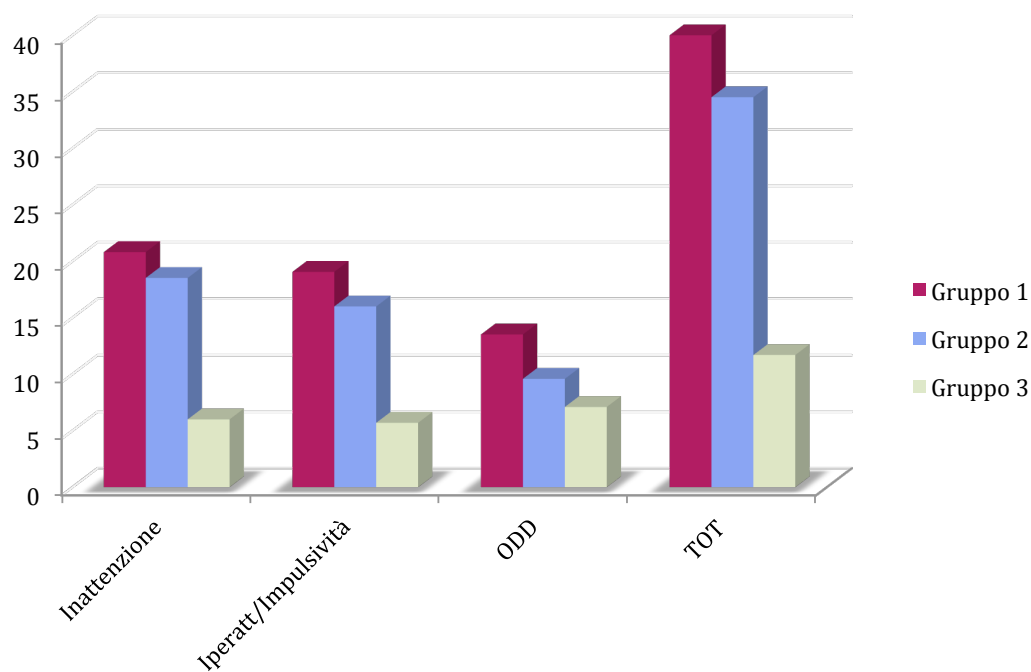
		<b>Campione Totale</b>	<b>Gruppo 1 ADHD-MPH+</b>	<b>Gruppo 2 ADHD-NO MPH</b>	<b>Gruppo 3 Controllo</b>	<b>P</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
		<b>267 (100)</b>	<b>129 (48,3)</b>	<b>113 (42,3)</b>	<b>25 (9,4)</b>	
<b>Sesso M</b>		229 (85,8)	112 (86,8)	103 (91,2)	14 (56,0)	<b>&lt;.001</b>
<b>Cognitivo</b> (n=197)	<b>Normale</b>	143 (72,6)	65 (67,0)	59 (73,8)	19 (95,0)	n.s.
	<b>Limite</b>	43 (21,8)	26 (26,8)	16 (20,0)	1 (5,0)	
	<b>RM Lieve</b>	11 (5,5)	6 (6,1)	5 (6,2)	-	
<b>Stadio Tanner</b> (n=254)	<b>1</b>	138 (54,3)	70 (57,4)	54 (49,5)	14 (60,9)	n.s.
	<b>2-3</b>	91 (35,8)	40 (32,8)	47 (43,1)	4 (17,4)	
	<b>4-5</b>	25 (9,8)	12 (9,8)	8 (7,3)	5 (21,7)	
<b>Nazionalità</b>	<b>Italia</b>	256 (95,8)	125 (96,8)	107 (94,6)	24 (96,0)	n.s.
	<b>Ucraina</b>	2(0,7)	1 (0,7)	1 (0,8)		
	<b>Germania</b>	3 (1,1)	-	3 (2,6)	-	
	<b>Brasile</b>	3 (1,1)	2 (1,5)	1 (0,8)		
	<b>Altre</b>	3 (1,1)	1(0,7)	1 (0,8)	1 (0,4)	
<b>Fratelli</b> (n=233)		186 (79,8)	87 (75,0)	77 (81,1)	22 (100)	<b>0.02</b>
<b>Patologica remota</b> (n=219)	<b>sincope</b>	5 (2,3)	2(1,9)	3 (3,0)	-	n.s.
	<b>Sofferenza fetale</b>	16 (7,3)	12 (11,2)	4 (4,0)	-	n.s.
	<b>Convulsioni febbrili</b>	9 (4,1)	6 (5,6)	3 (3,1)	-	n.s.
	<b>epilessia</b>	8 (3,7)	5 (4,7)	3 (3,1)	-	n.s.
	<b>Sindrome genetica</b>	6 (2,8)	3 (2,8)	3 (3,1)	-	n.s.



**Tabella VII. Confronto dei punteggi alla scala SNAP nei tre gruppi (ANOVA)**

	<b>Gruppo 1 ADHD-MPH+ n = 101</b>	<b>Gruppo 2 ADHD-NO MPH n = 75</b>	<b>Gruppo 3 Controllo n= 10</b>	<b>P 1vs2</b>	<b>P 1vs3</b>	<b>P 2vs3</b>
	<b>media (DS)</b>	<b>media (DS)</b>	<b>media (DS)</b>			
<b>Inattenzione</b>	2.3 (0.49)	2.05 (0.63)	0.66 (0.79)	.004	<.001	<.001
<b>Iperattività Impulsività</b>	2.11 (0.68)	1.77 (0.73)	0.63 (0.71)	.002	<.001	<.001
<b>ODD</b>	1.69 (0.74)	1.19 (0.70)	0.88 (0.72)	<.001	<.001	n.s.
<b>Totale</b>	2.22 (0.49)	1.91 (0.59)	0.64 (0.61)	<.001	<.001	<.001

**Grafico I. Confronto dei punteggi grezzi della scala SNAP-IV nei tre gruppi**



**Tabella VIII. Terapie farmacologiche psichiatriche pregresse e concomitanti**

		<b>Campione Totale</b>	<b>Gruppo 1 ADHD-MPH+</b>	<b>Gruppo 2 ADHD-NO MPH</b>	<b>Gruppo 3 Controllo</b>
		<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
		<b>267</b>	<b>129</b>	<b>113</b>	<b>25</b>
<b>Risperidone</b>	Pregressa	3	1	2	-
	Concomitante	16	12	4	-
<b>Atomoxetina</b>	Pregressa	1	1	-	-
	Concomitante	-	-	-	-
<b>FGA</b>	Pregressa	4	4	-	-
	Concomitante	5	2	3	-
<b>Altri SGA</b>	Pregressa	2	2	-	-
	Concomitante	3	2	1	-
<b>Antiepilettici</b>	Pregressa	10	10	-	-
	Concomitante	2	2	-	-
<b>SSRI</b>	Pregressa	3	3	-	-
	Concomitante	1	1	-	-
<b>Benzodiazepine</b>	Pregressa	2	1	1	-
	Concomitante	-	-	-	-

**Tabella IX. Caratteristiche auxologiche del campione totale alla visita *baseline***

	<b>Campione Totale n(267)</b>	<b>Gruppo 1 ADHD-MPH+ n = 129</b>	<b>Gruppo 2 ADHD-NO MPH n = 113</b>	<b>Gruppo 3 Controllo n= 25</b>	<b>P</b>
	<b>media (DS)</b>	<b>media (DS)</b>	<b>media (DS)</b>	<b>media (DS)</b>	
<b>Età</b>	9,66 (2,36)	9,51 (2,47)	9,74 (2,07)	10,09 (2,96)	-
<b>Peso alla nascita (g)</b>	3203 (544)	3153 (565)	3216 (537)	3408 (414)	-
<b>Settimana gestazionale parto</b>	38,85 (2,36)	38,49 (2,58)	39,18 (2,23)	39,24 (1,09)	0,07
<b>Altezza (cm)</b>	137,9 (13,9)	137,7 (15,3)	137,9 (12,4)	138,8 (13,9)	-
<b>Z score altezza M</b>	0,19 (1,15)	0,25 (1,13)	0,17 (1,12)	-0,17 (1,48)	-
<b>Z score altezza F</b>	0,09 (1,0)	0,30 (1,0)	-0,40 (0,77)	0,21 (1,10)	-
<b>Bersaglio genetico M (cm)</b>	175,7 (6,3)	175,6 (6,1)	175,5 (6,3)	178,8 (7,3)	-
<b>SDS Bersaglio M</b>	-0,12 (1,01)	-0,14 (0,99)	-0,16 (1,02)	0,35 (1,18)	-
<b>Z score Alt-TH M</b>	0,37 (1,22)	0,36 (1,11)	0,47 (1,30)	-0,48 (1,39)	<b>0.035<sup>a</sup></b>
<b>Bersaglio genetico F (cm)</b>	161,7 (7,07)	161,4 (7,01)	158 (5,4)	168,6 (6,11)	-
<b>SDS Bersaglio F</b>	-0,13 (1,2)	-0,17 (1,2)	-0,76 (0,92)	1,05 (0,96)	<b>0.04<sup>a</sup></b>
<b>Z score Alt-TH F</b>	0,45 (0,87)	0,57(0,78)	0,69 (1,03)	-0,37 (0,6)	-
<b>Peso (Kg)</b>	37,1 (12,8)	37,9 (14,02)	36,3 (11,6)	35,4 (11,3)	-
<b>Z score peso</b>	0,18 (1,19)	0,35 (1,23)	0,08 (1,13)	-0,23 (1,13)	<b>0.02<sup>b</sup></b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,1 (3,9)	19,47 (4,1)	18,7 (3,65)	17,97 (3,34)	-
<b>Z score BMI</b>	0,13 (1,25)	0,29 (1,32)	-0,04 (1,16)	-0,33 (1,15)	-

M= Maschi; F= Femmine

TH= Target Height (Altezza Bersaglio)

Z score Alt-TH= Z score altezza corretto per Target Height

SDS= Standard Deviation Score

<sup>a</sup> p significativo nel confronto tra gruppo 2 e 3 (*post hoc* ANOVA)

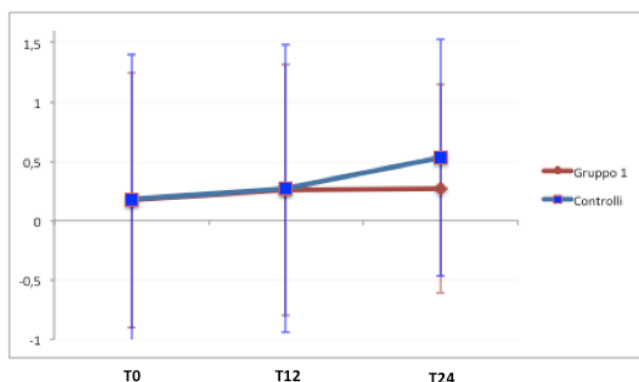
<sup>b</sup> p significativo nel confronto tra gruppo 1 e 3 (*post hoc* ANOVA)

**Tabella X. Confronto dello Z score per l'altezza ai diversi tempi di *follow up*. Modello lineare generalizzato per misure ripetute. Stratificazione per gruppo**

	Gruppo1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		ADHD-MPH+ vs Controlli $\Delta$ change T test <sup>b</sup>
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	
<b>Baseline (T0)</b>	70	0.32 (1.18)	67	0.37 (1.21)	
<b>6 mesi</b>		0.34 (1.13)		0.44 (1.23)	
<b>T0 vs 6 mesi<sup>a</sup></b>		p = n.s.		p = n.s	p = n.s
<b>Baseline (T0)</b>	67	0.17 (1.22)	53	0.18 (1.07)	
<b>12 mesi</b>		0.26 (1.21)		0.27 (1.06)	
<b>T0 vs 12 mesi<sup>a</sup></b>		p = n.s.		p = n.s	p = n.s
<b>Baseline (T0)</b>	40	0.11 (0.97)	38	0.13 (0.95)	
<b>24 mesi</b>		0.27 (1.0)		0.53 (0.88)	
<b>T0 vs 24 mesi<sup>a</sup></b>		p = n.s.		p < .001	p = n.s.

<sup>a</sup>= Anova per misure ripetute; <sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati

**Grafico II. Z score per l'altezza ai diversi tempi di *follow up*.**

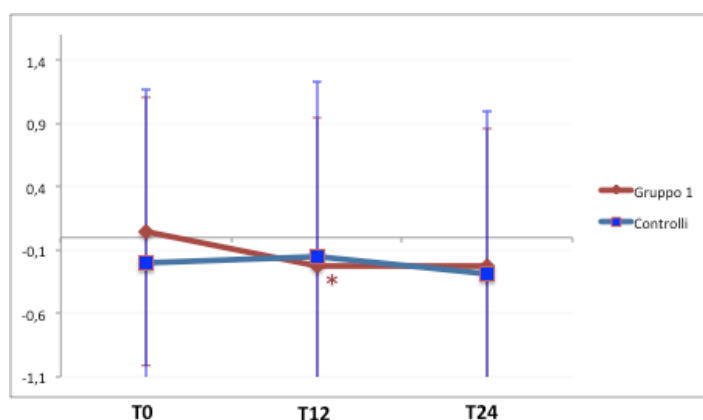


**Tabella XI. Confronto dello Z score per il BMI ai diversi tempi di *follow up*. Modello lineare generalizzato per misure ripetute. Stratificazione per gruppo**

	Gruppo1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		ADHD-MPH+ vs Controlli $\Delta$ change T test <sup>b</sup>
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	
<b>Baseline (T0)</b>	70	0.17 (1.35)	65	0.02 (1.1)	
<b>6 mesi</b>		0.06 (1.36)		-0.06 (1.18)	
<b>T0 vs 6 mesi<sup>a</sup></b>		p = n.s.		p = n.s	p = n.s
<b>Baseline (T0)</b>	65	0.05 (1.37)	53	-0,20 (1.06)	
<b>12 mesi</b>		-0.22 (1.38)		-0.15 (1.17)	
<b>T0 vs 12 mesi<sup>a</sup></b>		<b>p = 0.04</b>		p = n.s	<b>p = 0.04</b>
<b>Baseline (T0)</b>	40	0.02 (1.27)	38	-0.36 (1.16)	
<b>24 mesi</b>		-0.23 (1.28)		-0.29 (1.09)	
<b>T0 vs 24 mesi<sup>a</sup></b>		p = 0.005		p = n.s	p = n.s

<sup>a</sup>= Anova per misure ripetute; <sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati

**Grafico III. Z score per BMI ai diversi tempi di follow up,**



**Tabella XII. Confronto dello Z score per il peso ai diversi tempi di *follow up*. Modello lineare generalizzato per misure ripetute. Stratificazione per gruppo**

	Gruppo1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		ADHD-MPH+ vs Controlli $\Delta$ change T test <sup>b</sup>
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	
<b>Baseline (T0)</b>	70	0.29 (1.18)	65	0.16 (1.09)	
<b>6 mesi</b>		0.24 (1.19)		0.16 (1.10)	
<b>T0 vs 6 mesi<sup>a</sup></b>		p = n.s.		p = n.s	p = n.s
<b>Baseline (T0)</b>	67	0.13 (1.23)	52	-0.07 (1.02)	
<b>12 mesi</b>		-0.02 (1.22)		0.002 (1.05)	
<b>T0 vs 12 mesi<sup>a</sup></b>		<b>p = 0.27</b>		p = n.s	<b>p = 0.03</b>
<b>Baseline (T0)</b>	40	0.09 (1.09)	38	0.03 (1.0)	
<b>24 mesi</b>		-0.02 (1.16)		0.04 (0.95)	
<b>T0 vs 24 mesi<sup>a</sup></b>		p = n.s		p = n.s	p = n.s

<sup>a</sup>= Anova per misure ripetute; <sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati

**Tabella XIII. Confronto della velocità di crescita e dello Z score per la velocità di crescita ai diversi tempi di *follow up*. Modello lineare generalizzato per misure ripetute. Stratificazione per gruppo**

	Gruppo 1 ADHD-MPH+			Gruppo di Controllo			ADHD-MPH+ vs Controlli $\Delta$ change T test <sup>b</sup>
	n	Velocità (cm/aa)	SDS	n	Velocità (cm/aa)	SDS	p
T0-T12	66	6.2±2.7	0.92±0.4	48	5.9±2.7	0.91±0.4	
T12-T24	23	6.6±2.7	0.96±0.37	10	7.2±2.6	1.3±0.6	p = 0.02
T0-12 vs T12-T24 <sup>a</sup>			p = n.s.			p = n.s.	

<sup>a</sup>= Anova per misure ripetute; <sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati

**Tabella XIV. Maturazione puberale. Confronto al 12° mese di *follow up***

		Gruppo 1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		
		N (%)	Età	N (%)	Età	X <sup>2</sup>
Stadio Tanner T0	1	35 (53.8)	7.8±1.33	27 (51.9)	8.8±1.64	
	2-3	25 (38.5)	10.6±1.66	20 (38.5)	9.99±1.77	
	4-5	5 (7.7)	13.1±1.58	5 (9.6)	13.5±1.67	p = n.s.
Stadio Tanner T12	1	12 (22.6)	8.62±1.12	16 (40.0)	9.72±1.38	
	2-3	31 (58.5)	9.6±1.51	18 (45.0)	10.73±1.62	
	4-5	10 (18.9)	13.8±1.20	6 (15.0)	13.78±1.36	p = n.s.

**Tabella XV. Z score dell'altezza nel campione suddiviso. Misurazione *baseline***

		Gruppo 1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		p <sup>b</sup>
		n	Z score h	n	Z score h	
Sesso	M	112	0.25 (1.13)	117	0.13 (1.17)	-
	F	17	0.30 (1.0)	21	-0.08 (0.99)	-
Stadio Tanner	1	70	0.17 (1.18)	68	0.15 (1.17)	-
	2-3	40	0.48 (1.12)	51	0.14 (1.20)	-
	4-5	12	0.16 (0.7)	13	-0.34 (0.76)	-
	6-10.99	94	0.23 (1.16)	98	0.24 (1.07)	-
Fasce d'età	11-13.99	28	0.45 (0.97)	32	-0.08 (1.14)	-
	14-17.99	7	-0.25 (0.7)	8	-1.1 (1.25)	-
	0-1	44	0.52(0.28)	42	0.43 (0.28)	-
Z score h iniziale	-1-0	37	-0.36 (0.28)	50	-0.43 (0.29)	-
	>1	31	1.64 (0.59)	27	1.79 (0.74)	-
	<-1	17	-1.6 (0.57)	19	-1.61 (0.61)	-
	0-1	47	0.34 (0.83)	38	0.30 (1.27)	-
Z score BMI iniziale	-1-0	24	-0.32 (0.98)	44	0.05 (0.69)	-
	>1	40	0.72 (1.11)	25	0.56 (1.10)	-
	<-1	18	-0.24 (1.38)	27	-0.58 (1.35)	-

<sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati. Nessuno dei confronti risulta statisticamente significativo  
h= altezza



**Tabella XVI. Z score del BMI nel campione suddiviso. Misurazione *baseline***

		Gruppo 1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		p <sup>b</sup>
		n	Z score BMI	n	Z score BMI	
Sesso	M	112	0.25 (1.32)	115	0.02 (1.17)	-
	F	17	0.57 (1.36)	19	-0.33 (1.05)	0.03
Stadio Tanner	1	70	0.36 (1.18)	64	-0.06 (1.08)	0.03
	2-3	40	0.18 (1.6)	51	-0.42 (1.30)	-
	4-5	12	0.22 (1.37)	13	0.01 (1.16)	-
	6-10.99	94	0.38 (1.31)	94	0.05 (1.14)	-
Fasce d'età	11-13.99	28	0.13 (1.3)	32	-0.07 (1.22)	-
	14-17.99	7	-0.20 (1.59)	8	-0.75 (1.03)	-
Z score h iniziale	0-1	44	0.71 (1.17)	41	0.37 (1.14)	-
	-1-0	37	0.01 (1.0)	49	-0.29 (0.94)	-
	>1	31	0.56 (1.57)	25	0.30 (1.16)	-
	<-1	17	-0.65 (1.31)	19	-0.62 (1.36)	-
Z score BMI iniziale	0-1	47	0.40 (0.31)	38	0.51 (0.26)	-
	-1-0	24	-0.53 (0.33)	44	-0.46 (0.25)	-
	>1	40	1.70 (0.43)	25	1.69 (0.35)	-
	<-1	18	-2.00 (1.07)	27	-1.66 (0.46)	-

<sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati  
h=altezza

**Tabella XVII. Z score del peso nel campione suddiviso. Misurazione *baseline***

		Gruppo 1 ADHD-MPH+		Gruppo di Controllo		p <sup>b</sup>
		n	Z score peso	n	Z score peso	
Sesso	M	112	0.31 (1.25)	115	0.07 (1.14)	-
	F	17	0.59 (1.11)	19	-0.29 (1.02)	0.01
Stadio Tanner	1	70	0.34 (1.23)	64	0.01 (1.05)	-
	2-3	40	0.40 (1.3)	51	0.03 (1.32)	-
	4-5	12	0.30 (1.2)	13	-0.12 (0.92)	-
Fasce d'età	6-10.99	94	0.40 (1.25)	94	0.15 (1.05)	-
	11-13.99	28	0.34 (1.14)	32	-0.07 (1.22)	-
	14-17.99	7	-0.18 (1.43)	8	-1.16 (1.08)	-
Z score h iniziale	0-1	44	0.84 (0.92)	41	0.52 (0.88)	-
	-1-0	37	-0.15 (0.74)	49	-0.41 (0.68)	-
	>1	31	1.17 (1.01)	25	1.02 (0.82)	-
	<-1	17	-1.29 (1.14)	19	-1.25 (1.20)	-
Z score BMI iniziale	0-1	47	0.39 (0.49)	38	0.45 (0.58)	-
	-1-0	24	-0.56 (0.54)	44	-0.34 (0.34)	0.05
	>1	40	1.67 (0.59)	25	1.57 (0.53)	-
	<-1	18	-1.45 (0.92)	27	-1.42 (0.81)	-

<sup>b</sup>= T Student per campioni non appaiati

**Tabella XVIII. Confronto della variazione dello Z score per l'altezza a tutti i tempi di *follow up*, tra gruppo 1 e gruppo di controllo stratificati per sesso, Stadio di Tanner e Stato Ponderale**

		ADHD-MPH+						Controllo					
		n	$\Delta Z_{h6}$	n	$\Delta Z_{h12}$	n	$\Delta Z_{h24}$	n	$\Delta Z_{h6}$	n	$\Delta Z_{h12}$	n	$\Delta Z_{h24}$
Sesso	Maschi	58	0.03 ±0.33	58	0.09±0.47	31	0.14±0.49	57	0.09±0.36	46	0.10±0.43	33	0.38±0.53
	Femmine	12	-0.04±0.26	10	0.04±0.53	6	0.17±1.2	9	-0.08±0.25	7	-0.04±0.40	4	0.31±0.67
Stadio Tanner	1	35	0.01±0.33	35	0.10±0.58	21	0.30±0.48	32	0.01±0.38	27	0.04±0.37	19	0.36±0.38
	2-3	23	-0.01±0.29	26	0.04±0.33	10	-0.21±0.77	26	0.11±0.33	20	0.12±0.52	21	0.30±0.60
	4-5	8	-0.01±0.16	5	0.26±0.42	6	-0.31±0.72	5	0.16±0.41	5	0.12±0.38	4	-0.02±0.92
Stato BMI	Normale	49	0.03±0.33	50	0.11±0.52	28	0.27±1.06	53	0.07±0.37	47	0.08±0.40	30	0.45±0.85
	Sovrappeso	21	-0.02±0.29	18	0.01±0.34	10	0.26±0.85	11	-0.01±0.31	5	0.10±0.70	7	0.84±1.0

**$\Delta Z_{h6}$** = Differenza dello Z score dell'Altezza traT0 e T6;  **$\Delta Z_{h12}$** = Differenza dello Z score dell'Altezza traT0 e T12;  **$\Delta Z_{h24}$** = Differenza dello Z score dell'Altezza traT0 e T24

Il confronto delle differenze dei valori di Z score tra il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo è stata effettuata per ogni tempo di follow up e per ogni sottogruppo attraverso un *T test* per campioni indipendenti.

**Tabella XIX. Confronto della variazione dello Z score per il BMI a tutti i tempi di follow up, tra gruppo 1 e gruppo di controllo stratificati per sesso, Stadio di Tanner e Stato Ponderale**

		ADHD-MPH+						Controllo					
		N	$\Delta ZBMI_6$	n	$\Delta ZBMI_{12}$	n	$\Delta ZBMI_{24}$	n	$\Delta ZBMI_6$	n	$\Delta ZBMI_{12}$	n	$\Delta ZBMI_{24}$
Sesso	Maschi	58	-0.09±0.73	56	-0.26±0.73	31	-0.37±0.57	53	-0.14±0.79	46	0.01±0.86	33	-0.35±0.78
	Femmine	12	-0.15±0.34	9	-0.18±0.68	6	-0.30±0.75	8	0.34±0.37*	6	0.26±0.35	4	0.09±0.55
Tanner Stage	1	35	-0.24±0.64	34	-0.35±0.78	21	-0.29±0.64	28	-0.01±0.90	26	0.03±1.05	16	-0.12±0.60
	2-3	23	0.12±0.64	24	-0.14±0.68	10	-0.64±0.53	25	-0.11±0.46	20	0.02±0.56	17	-0.55±0.80
	4-5	8	0.09±0.61	5	-0.17±0.56	6	0.06±1.67	5	-0.33±1.38	5	0.11±0.48	4	-0.40±1.69
Z score BMI iniziale	Normale	49	-0.10±0.78	48	-0.21±0.74	28	-0.83±0.84	51	-0.03±0.76	47	0.06±0.86	30	-0.60±0.83
	Sovrappeso	21	-0.10±0.39	17	-0.37±0.65	10	1.46±0.57	10	-0.30±0.80	5	-0.21±0.29	8	1.06±1.12

• p =0.008

$\Delta ZBMI_6$ = Differenza dello Z score del BMI traT0 e T6;  $\Delta ZBMI_{12}$ = Differenza dello Z score del BMI traT0 e T12;  $\Delta ZBMI_{24}$ = Differenza dello Z score del BMI traT0 e T24

Il confronto delle differenze dei valori di Z score tra il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo è stata effettuata per ogni tempo di follow up per ogni sottogruppo attraverso un *T test* per campioni indipendenti.

**Tabella XX. Confronto della variazione dello Z score per il Peso a tutti i tempi di follow up, tra gruppo 1 e gruppo di controllo stratificati per sesso, Stadio di Tanner e Stato Ponderale**

		ADHD-MPH+						Controllo					
		n	$\Delta Z_{w6}$	n	$\Delta Z_{w12}$	n	$\Delta Z_{w24}$	n	$\Delta Z_{w6}$	n	$\Delta Z_{w12}$	n	$\Delta Z_{w24}$
Sesso	Maschi	58	-0.04 $\pm$ 0.46	56	-0.13 $\pm$ 0.47	31	-0.12 $\pm$ 0.41	54	-0.04 $\pm$ 0.53	46	0.05 $\pm$ 0.56	34	0.01 $\pm$ 0.54
	Femmine	12	-0.13 $\pm$ 0.35	9	-0.15 $\pm$ 0.63	6	-0.22 $\pm$ 0.91	8	0.14 $\pm$ 0.25	6	0.17 $\pm$ 0.30	4	0.04 $\pm$ 0.22
Tanner Stage	1	35	-0.14 $\pm$ 0.39	34	-0.16 $\pm$ 0.52	21	-0.10 $\pm$ 0.45	28	0.002 $\pm$ 0.60	26	0.05 $\pm$ 0.66	16	0.10 $\pm$ 0.34
	2-3	23	0.06 $\pm$ 0.46	24	-0.10 $\pm$ 0.45	10	-0.24 $\pm$ 0.56	26	-0.01 $\pm$ 0.25	20	0.07 $\pm$ 0.40	18	-0.08 $\pm$ 0.64
	4-5	8	0.06 $\pm$ 0.50	5	-0.03 $\pm$ 0.58	6	-0.05 $\pm$ 1.58	5	-0.19 $\pm$ 0.98	5	0.12 $\pm$ 0.36	4	-0.32 $\pm$ 1.13
Z score BMI iniziale	Normale	49	-0.04 $\pm$ 0.48	48	-0.09 $\pm$ 0.46	28	-0.5 $\pm$ 0.88	52	0.02 $\pm$ 0.48	47	0.09 $\pm$ 0.56	30	-0.24 $\pm$ 0.77
	Sovrappeso	21	-0.09 $\pm$ 0.33	17	-0.24 $\pm$ 0.56	10	1.3 $\pm$ 0.69	10	-0.23 $\pm$ 0.59	5	-0.15 $\pm$ 0.03	8	1.13 $\pm$ 0.79

$\Delta Z_{w6}$ = Differenza dello Z score del peso traT0 e T6;  $\Delta Z_{w12}$ = Differenza dello Z score del peso traT0 e T12;  $\Delta Z_{w24}$ = Differenza dello Z score del peso traT0 e T24

Il confronto delle differenze dei valori di Z score tra il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo è stata effettuata per ogni tempo di follow up per ogni sottogruppo attraverso un *T test* per campioni indipendenti.

**Tabella XXI. Confronto della variazione dello Z score per la velocità di crescita a tutti i tempi di follow up, tra gruppo 1 e gruppo di controllo stratificati per stadio di maturazione puberale (Tanner Stage)**

ADHD-MPH+								Controllo					
		n	GV cm/aa T0-T12	ZGV T0-T12	n	GV cm/aa T12-T24	ZGV T12-T24	n	GV cm/aa T0-T12	ZGV T0-T12	n	GV cm/aa T12-T24	ZGV T12-T24
Stadio Tanner	1	33	5.69±2.4	0.82±0.35	15	7.1±2.29	1.0±0.33	23	5.77±1.91	0.84±0.26	12	8.5±2.5	1.23±0.38
	2-3	25	6.56±2.4	0.95±0.33	5	7.2±2.4	1.00±0.37	20	6.38±3.36	0.97±0.52	7	6.7±3.02	1.21±0.47
	4-5	6	8.9±3.4	1.43±0.57	3	2.9±2.7	0.72±0.62	4	4.9±4.1	1.07±0.69	2	3.12±3.01	1.49±1.66

**ZGV T0-T12**= Differenza dello Z score della velocità di crescita durante il primo anno; **ZGV T12-T24**= Differenza dello Z score della velocità di crescita durante il secondo anno

Il confronto delle differenze dei valori di Z score tra il gruppo farmacologico e il gruppo di controllo è stata effettuata per ogni tempo di follow up per ogni sottogruppo attraverso un *T test* per campioni indipendenti.

**Tabella XXII. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione incluso all'interno del "sotto-studio *Bone Age*"**

		n	%
<b>Campione "Bone Age"</b>		44	100
<b>Maschi</b>		38	86,4
<b>Femmine</b>		6	13,6
<b>Funzionamento cognitivo</b>	<b>Normale</b>	26	59.1
	<b>Limite</b>	16	36.4
	<b>Lieve Disabilità</b>	2	4.5
<b>Tipo ADHD</b>	<b>ADHD-C</b>	39	88.6
	<b>ADHD-I</b>	4	9.1
	<b>ADHD-H</b>	1	2.3
<b>Comorbidità Psichiatriche</b>	<b>ODD/CD</b>	26	59.1
	<b>Ansia</b>	9	20.5
	<b>Tic/Tourette</b>	5	11.4
	<b>D. Specifico Apprendimento</b>	24	54.5
	<b>Umore</b>	4	9.1
	<b>ASD</b>	1	2.3
<b>Comorbidità Mediche</b>	<b>Nessuna</b>	39	88.6
	<b>Diabete</b>	2	4.5
	<b>Epilessia</b>	3	6.8

**Tabella XXIII. Caratteristiche della terapia farmacologica con Metilfenidato nel gruppo 1**

	Media	DS	Min	Max
<b>Età inizio terapia</b>	8,75	1,72	6,5	12,1
<b>Dose test MPH (mg)</b>	7,94	2,15	5,0	10,0
<b>Posologia pro/kg dose test (mg/kg)</b>	0,25	0,07	0,13	0,54
<b>Posologia MPH in cronico (mg)</b>	23,31	10,35	8,0	50,0
<b>Posologia pro/kg in cronico (mg/kg)</b>	0,73	0,33	0,29	1,38
<b>Cambio formulazione da IR a ER n (%)</b>	15 (33,3)			

**Tabella XXIV. Caratteristiche auxologiche del campione “*Bone Age*” all’arruolamento**

		media	DS	Min	Max
Età		8.75	1.72	6.5	12.1
Peso alla nascita (g)		3217	5223	2070	4300
Settimana gestazionale		39.00	2.49	30	42
Altezza (cm)		132.47	13,9	112.0	166.30
Z score altezza		0.06	1.13	-2.62	2.53
Bersaglio Genetico (TH)	M	174.55	5.3	161	184.20
	F	159.4	6.8	151.80	168.0
SDS Bersaglio genetico	M	-0.31	0.85	-2.48	1.24
	F	-0.52	1.20	-1.84	1.00
Z score Alt-TH	M	0.26	0.92	-2.37	2.06
	F	0.96	1.12	-0.21	2.39
Peso (Kg)		33,11	12,39	17,50	76,00
Z score peso		0.11	1.21	-2.87	2.31
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		18,38	3,87	13,81	32,46
Z score BMI		0.12	1.17	-2.01	2.48

Z score Alt-TH= Z score altezza corretto per Target Height

**Tabella XXV. Età ossea all’arruolamento. Metodo TW2**

	media	DS	Min	Max
<b>Età cronologica</b>	8.75	1.72	6.5	12.1
<b>Età ossea TW2</b>	8.07	2.10	4.87	12.53
<b>Età ossea TW2 20 ossa</b>	8.08	2.11	4.8	12.7
<b>Carpo</b>	8.45	2.04	5.60	12.80
<b>RUS (<i>radio ulna short bones</i>)</b>	7.67	2.23	4.20	12.50
<b>Z score corretto per età ossea</b>	0.64	0.96	-0.77	2.44



**Tabella XXVI. Caratteristiche auxologiche e dell'età ossea. Confronto tra la visita *baseline* e di *follow up* al mese 12.**

n=28	Baseline		12 Mesi		Pa
	media	DS	media	DS	
Età	8.2	1.51	9.3	1.5	
Altezza (cm)	129.11	11.7	136.14	12.01	
Z score altezza	-0.01	1.08	0.11	1.08	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	18,97	4.16	18.77	4.52	
Z score BMI	0.46	1.04	0.02	1.49	0.019
Peso (Kg)	32.81	13.33	35.2	14.2	
Z score Peso	0.32	1.18	0.03	1.28	0.02
Età ossea (TW2)	7.80	2.00	8.86	1.99	
Età ossea 20 Ossa	7.83	2.01	8.85	2.00	
Carpo	8.16	1.88	9.16	1.92	
RUS ( <i>radio ulna short bones</i> )	7.41	2.18	8.57	2.15	
Z score Alt- Età Ossea	0.42	1.04	0.56	0.92	

Z score Alt- Età Ossea = Z score dell'Altezza corretto per età ossea

<sup>a</sup>= modello lineare generalizzato ANOVA per misure ripetute

**Tabella XXVII. Caratteristiche auxologiche e dell'età ossea. Confronto tra la visita *baseline* e di *follow up* al mese 24.**

n=26	Baseline		24 Mesi		Pa
	media	DS	media	DS	
Età	8.74	1.71	10.85	1.69	
Altezza (cm)	133.16	13.8	146.99	13.67	
Z score altezza	0.18	1.02	0.38	1.08	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	18,37	3.5	19.33	4.03	
Z score BMI	0.14	1.16	-0.04	1.22	0.039
Peso (Kg)	33.14	10.69	42.4	12.9	
Z score Peso	0.20	1.09	0.15	1.16	
Età ossea (TW2)	8.20	2.40	10.97	2.18	
Età ossea 20 Ossa	8.20	2.41	10.93	2.23	
Carpo	8.55	2.26	11.23	2.16	
RUS ( <i>radio ulna short bones</i> )	7.86	2.57	10.76	2.26	
Z score Alt- Età Ossea	0.84	0.94	0.40	1.09	

Z score Alt- Età Ossea = Z score dell'Altezza corretto per età ossea

<sup>a</sup>= modello lineare generalizzato ANOVA per misure ripetute

**Tabella XXVIII. Prognosi staturale nel campione di sesso maschile**

	Baseline	FU 12	FU 24
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
<b><i>Predicted Adult Height</i></b>	178.37 ±7.2	177.18±7.8	178.63±8.0